VERHANDLUNGEN DER PHYSIKALISCH-MEDINCINISCHEN GESELLSCHAFT...

Physikalisch-medicinische Gesellschaft, Würzburg, ...

VERHANDLUNGEN

DER

PHYSIK.-MED. GESELLSCHAFT

ZU

WÜRZBURG.

HERAUSGEGEBEN

VON DER

REDAKTIONS-KOMMISSION DER GESELLSCHAFT:

PROF. DR. O. SCHULTZE.
PROF. DR. W. WEYGANDT. PROF. DR. A. GÜRBER.

NEUE FOLGE. XXXIX. BAND.

MIT 7 TAFELN.

WÜRZBURG.
CURT KABITZSCH (A. STUBER's VERLAG).
1908.

Druck der Kgl. Universitätsdruckerei von H. Stürz in Würzburg.

Inhalt des XXXIX. Bandes.

Seite

Baltzer, Friedrich, Über mehrpolige Mitosen bei Seeigeleiern. Mit 5 Tafeln (Nr. 7) 291

Goldschmidt M., Die Flora des Rhöngebirges VI. (Nr. 6) 263

Kraus, Gregor, Gynaeceum oder Gynoeceum? und anderes Sprachliche (Nr. 1) 9

Lüdke, H., Zur Kenntnis der Komplemente (Nr. 3) 131

Manchot, Wilhelm, Über Sauerstoffaktivierung (Nr. 4) 215

Schmincke, Alex., Die Regeneration der quergestreiften Muskelfasern bei den Wirbeltieren. Eine vergleichende pathologisch-anatomische Studie. I. Ichthyopsiden. Mit 2 lithogr. Tafeln (Nr. 2) 15

Schmitthenner, Fritz, Über histologische Vorgänge bei Okulationen und Kopulationen (Nr. 1) 1

Sobotta, J., Die Richtungsteilungen des Säugetiereies, speziell über die Zahl der Richtungskörper (Nr. 5) 241

VERHANDLUNGEN
DER
PHYSIKALISCH-MEDICINISCHEN GESELLSCHAFT
ZU
WÜRZBURG.

N. F. BAND XXXIX. №. 1.

WISSENSCHAFTLICHE BEMERKUNGEN ZU AMERIKANER-PFLANZUNGEN IN FRANKEN:

ÜBER HISTOLOGISCHE VORGÄNGE BEI OKULATIONEN UND KOPULATIONEN

VON

FRITZ SCHMITTHENNER.

GYNAECEUM ODER GYNOECEUM?

UND ANDERES SPRACHLICHE

VON

GREGOR KRAUS.

WÜRZBURG.
A. STUBER's VERLAG (CURT KABITZSCH).
1907.

Jede Nummer ist als Separatabdruck auch einzeln käuflich.

(Aus dem pathologischen Institut der Universität Würzburg.)

Die Regeneration der quergestreiften Muskelfasern bei den Wirbeltieren.

Eine vergleichende pathologisch-anatomische Studie

von

Dr. Alex. Schmincke.
Prosektor am Institut.

Einleitung.

Es darf heutzutage als allgemein anerkannte Tatsache gelten, dass bei Traumen irgend welcher Art, welche die Gewebe des tierischen Körpers treffen, neben regressiven Prozessen sich auch progressive, regenerative einstellen, ferner, dass der regenerative Ersatz des zugrunde gegangenen Gewebes hervorgeht aus dem von der traumatischen Degeneration betroffenen gleichartigen Gewebes. Dieses Gesetz, das in der Spezifität der Zellen seinen Grund hat und das das Gesetz der spezifischen Regeneration der Gewebe genannt worden ist, darf heutzutage als ein gesicherter Schatz unseres Wissens angesehen werden; und so geht auch für die Frage der Muskelregeneration die Lehre jetzt dahin, dass bei allen zur Defektbildung der Muskulatur führenden Insulten eine „muskuläre“ Regeneration statt hat, und dass das dabei auftretende regenerierende Gewebe in genetischer Abhängigkeit steht vom verletzten Muskelgewebe. Sind die Defekte klein, so findet eine vollständige muskuläre Regeneration statt, sind sie grösser, so erfolgt die Heilung unter Bindegewebsentwicklung und Narbenbildung, nie werden jedoch auch hier wenigstens Ansätze zu einer muskulären Regeneration vermisst. Es erscheint somit unter diesen Gesichtspunkten eine nochmalige Inangriffnahme des schon so vielfach bearbeiteten Themas sich zu erübrigen. Und doch wurde dieselbe aus folgenden Erwägungen heraus unternommen.

Zunächst gehen auch heute noch, wie sich aus der zu gebenden Literaturübersicht ergibt, die Meinungen der Autoren bei aller Anerkennung der Existenz einer spezifischen Regeneration in bezug auf histogenetische Details der neugebildeten Fasern auseinander, und ob kontinuierlich oder diskontinuierlich mit der alten Faser die junge entsteht, ist auch heute noch eine offene Streitfrage. Die Divergenz der Anschauungen ist z. T. zurückzuführen auf die Verschiedenheit der den einzelnen Beobachtern zur Untersuchung dienenden Objekte; es ist ja bekannt, dass selbst sich verwandtschaftlich nahe stehende Tiere in bezug auf seine histologische Details und feinere morphologische Differenzierung z. T. manchmal weitgehende Unterschiede erkennen lassen. So ist es leicht denkbar, dass die verschiedenen Beobachtungsresultate darauf zurückzuführen sind, dass die einzelnen Untersucher nicht immer die Resultate an den gleichen Experimentiertieren gewonnen haben. Sodann ergibt die Enwicklungsgewichte der einzelnen Klassen der Wirbeltiere, dass trotz eines allgemeinen Schemas, das man für die gröberen morphologischen Bildungsstufen als für alle zutreffend kennen gelernt hat, im einzelnen die Spezies wieder ihre Besonderheiten zeigen, und es ist so weiterhin denkbar, dass auch bei der regenerativen Neubildung, die ja im allgemeinen embryonale Verhältnisse der Entwickelung mehr weniger rekapituliert, der Entwicklungsgang ein verschiedener ist, und so also die Untersucher bei den verschiedenen Tieren zu verschiedenen Resultaten kommen mussten. Es musste somit also zunächst bei unsern Untersuchungen darauf Wert gelegt werden, an einer möglichst grossen Menge von Einzelbeobachtungen den für die einzelnen Spezies charakteristischen Regenerationstypus festzustellen, und nun erschien es für die ganze Regenerationsfrage der Muskeln bedeutsam, den Regenerationsmodus einer vergleichenden Betrachtung zu unterziehen. So war anzunehmen, dass aus der Fülle der Einzelbeobachtungen und kritischer Vergleichung der Befunde bei den einzelnen Wirbeltierspezies sich allgemeine wesentliche Gesichtspunkte feststellen liessen, die geeignet sein möchten, die bisherigen z. T. divergenten Beobachtungen zu einigen und die hauptsächlichen Fragen von dem Unwesentlichen zu trennen, andererseits bisher Gesichertem noch eine weitere vergleichend pathologisch-anatomische Basis zu geben.

Eine vergleichende Betrachtung schien auch in bezug auf die spezifische Regeneration interessiert. Es war ja a priori denkbar, dass das Gesetz der spezifischen Muskelregeneration für die niedersten Wirbeltiere vielleicht nicht zuträfe — Untersuchungen hierüber liegen für die

Muskeln nicht vor — dass hier bei diesen im System tiefstehenden Tieren die einzelnen Gewebsarten durch funktionelle Differenzierung sich noch nicht soweit voneinander entfernt hätten, als dass nicht bei der Regeneration Umwandlungen des einen Gewebes in das andere in grösserem Umfange, als bei höher stehenden Geschöpfen eintreten könnten. Es mussten somit alle Wirbeltierklassen zu einer vergleichenden Betrachtung herangezogen werden; (leider stand mir der Acranier Amphioxus lanceolatus zum Experimentieren nicht zur Verfügung; meine Untersuchungen betreffen die Cranioten mit Ausnahme des Menschen).

Vergleichend pathologisch-anatomische Untersuchungen grösseren Umfangs finden sich bis jetzt in der Literatur überhaupt nicht, und so schien auch darum eine derartige Behandlung des Themas interessant.

Ehe ich nun über die Resultate dieser vergleichenden pathologischen Studie berichte, möge hier eine ausführliche Übersicht über die gesamte Frage der Muskelregeneration ihren Platz finden. Ausführlich deshalb, weil die bis jetzt gegebenen[1]) meiner Ansicht nach die zur Bildnng einer objektiven Ansicht notwendige Ausführlichkeit vermissen lassen; sodann um den Leser über die ganze Frage der Muskelregeneration, wie sie bis jetzt literarisch behandelt ist, zu informieren. Die vorhistologische Zeit übergehe ich, da die Angaben hierüber nur historischen Wert besitzen. Diese findet sich in der Zusammenstellung *Zenkers* (7) aus dem Jahre 1864, auf die ich hiemit verweise.

Literatur.

In einer Arbeit von *Deiters* (1) aus dem Jahre 1861, die zwar zum Studium der Entstehung des quergestreiften Muskelgewebes aus anderen nicht verwandten Geweben insbesondere aus dem Bindegewebe vorgenommen wurde, finden sich die ersten die Regeneration von quergestreiftem Muskelgewebe betreffenden Angaben. Das Objekt, auf das sich diese Angaben beziehen, waren Froschlarven, denen die Schwanzspitze amputiert worden war. *Deiters* hält es auf Grund

[1]) Es finden sich Literaturauszüge in der Arbeit von *Zenker* (7), *Luediking* (23), *Robert* (40) und *Volkmann* (51). Sämtliche sind nicht vollständig und zum Teil sehr gekürzt. Auf eine mangelhafte, die ganze Literatur überschauende Kenntnis kann es nur zurückgeführt werden, dass vielfach die Nachuntersucher dieselben Dinge als neu gefunden beschrieben haben, die Voruntersucher schon gefunden hatten, und dieselben Zweifel wieder aufgestellt haben, die andere in längeren Auseinandersetzungen schon ventiliert und widerlegt hatten.

genauer histologischer Untersuchung für ganz unzweifelhaft, dass die überstehenden präexistenten Muskeln an der Bildung der regenerierten ganz unbeteiligt sind. Schon er erwähnt eine Kernwucherung an den durch die Verletzung betroffenen Muskelfasern; erwähnt sie jedoch nur, um sie von der Teilnahme am weiteren Wachstum auszuschliessen. Das Bildungsmaterial der neu entstehenden Muskelprimitivbündel sind sternförmige, mit vielfachen Ausläufern versehene Zellen, die sich in der neugebildeten Schwanzspitze vorfanden. Diese Zellen werden an der Stelle, wo später die Reihen von neuen Muskelelementen sichtbar werden, spindelförmig, langgestreckt, mit länglichen Kern und Kernkörperchen. Diese Zellen, einkernig und bald auch mehrkernig, scheiden nach Art einer Interzellularsubstanz auf der einen Seite einen langen gleichmässigen Verdickungssaum aus, der schon in der Weise der fertigen Primitivbündel quergestreift ist. Dieser Saum liegt ausserhalb der Zelle, bei fortschreitender Entwickelung nehmen die auf diese Weise entstandenen Gebilde in Länge und Breite zu. Auch der Breitendurchmesser und der Inhalt der Zellen vergrössert sich, so dass die ursprüngliche Spindelgestalt der Zellen mehr oder weniger verwischt wird. Dann aber findet sich ein starkes Längenwachstum und eine exzessive Kernvermehrung. Auch Einschnürungen um die neugebildeten Kerne von seiten der Zellenwand kommen vor. Neben der Querstreifung tritt eine Längsstreifung des Saumes auf und die Längsstreifung zeigt Zergliederung in Fibrillen, deren also der wachsende Saum mit zunehmendem Wachstum eine regelmässig zunehmende Zahl erhält. Es deutet dies auf eine regelmässig schichtweise Absetzung der quergestreiften Substanz, deren einzelne Schichten den späteren Fibrillen entsprechen. Aus der Zelle wird durch Kernvermehrung, durch Längen- und Breitenwachstum ein langes kernreiches Band. Der Saum wächst dabei in die Länge mit und erhält eine ansehnliche Breite; auch wächst der Saum selbständig über die Länge der Zelle hinaus. Es finden sich auch Bilder, welche eine bedeutende Breitenzunahme des Saumes zeigen, während die Länge unbedeutend bleibt und wieder die Zelle ihre Gestalt wenig verändert. Neben diesem Vorkommen finden sich auch solche, bei denen die muskelbildende Zelle an verschiedenen Seiten Säume absetzt. So kann die Zelle schliesslich ganz von der quergestreiften Masse umgeben sein und dann ganz in ihr liegen.

Es kann also das Primitivbündel aus einer einzigen Zelle entstehen; auch mehrere Zellen können sich zur Bildung eines Primitivbündels zusammenlegen, indem mehrere Zellen sich schräg dachziegel-

artig nebeneinander legen. Für die Bildung des Sarkolemms ist es schwer, einen sicheren Anhaltspunkt zu finden. *Deiters* hält dasselbe für eine sekundäre Bildung und denkt es sich als schliessliche Erhärtungsschicht des die Fibrillen zusammenhaltenden Bindemittels, fasst es also als Kutikularbildung auf.

Das Wesentliche der Arbeit *Deiters* ist also, dass die Regeneration des quergestreiften Muskelgewebes direkt von den Bindegewebszellen ausgeht. Die Umbildung dieser Zellen besteht darin, dass die Zelle die quergestreifte Masse nach Art einer Interzellularsubstanz auf die äussere Zellenwand absetzt, und zwar anfangs in Form eines langen, glatten aber bald quergestreiften Verdickungssaumes, der zunimmt und sich in gleichmässige Fibrillen zerlegt. Die Absetzung des Verdickungssaumes erfolgt meist einseitig, kann aber auch mehrseitig vorkommen. Dabei wächst die Zelle unter bedeutender Kernvermehrung, gleichzeitig nimmt der quergestreifte Saum an Länge zu. Auf diese Weise kann eine Zelle die Bildung eines Primitivbündels bewerkstelligen. Meistens tragen jedoch mehrere dazu bei, indem sie sich dachziegelartig (hinter) nebeneinander legen. Das Sarkolemm ist das letzte Produkt des sich abschliessenden Primitivbündels. Es ist nicht Zellmembran und wahrscheinlich den sogenannten Kutikularbildungen anzureihen.

Obwohl die Arbeit von *Weismann* (2) aus dem Jahre 1861 (über das Wachstum der quergestreiften Muskeln nach Beobachtung am Frosch) sich nur mit dem Wachstum präexistenter Muskelfasern beschäftigt, nicht also in das eigentliche Gebiet der Muskelregeneration gehört, so sei doch hier hierüber referiert, da das Wachstum und die Vermehrung der Fasern, wie *Weismann* sie angibt, von den verschiedensten späteren Untersuchern auch für die Regeneration als gültig erwähnt und anerkannt wird. *Weismann* beobachtete an vollkommen ausgewachsenen Primitivbündeln beim Frosch nicht selten eine bedeutende Vermehrung der Kerne, Teilung derselben und Aufreihen in ununterbrochenen Reihen von 3, 4 und mehr Kernen. Meist sind auch in einem Primitivbündel mehrere Reihen zugleich in verschiedenen Tiefen des Muskelfadens vorhanden.

Durch Verlängerung, Aneinanderreihen und Nebeneinanderherlaufen der Kernreihen, dichtes Aneinanderrücken der Kerne kommen dicht gedrängte Kernsäulen zustande. Mit der Zunahme der Kernvermehrung werden die Fasern gewöhnlich breiter und gehen Spaltbildungen ein, die in der Länge der Fasern an verschiedenen Stellen vorkommen können und immer um die Kerne herum, nicht durch die

Kernreihen hindurch erfolgen, so dass die Spaltungsstücke in gewissen Abständen die Kerne enthalten. Auch zwei- und dreifache Spaltbildungen nebeneinander kommen vor. Auch Randabspaltungen der Fasern lassen sich beobachten. Diese Spaltungsprodukte (in ihrer Form runde, bandartige Elemente) stellen junge Muskelfasern dar; das weitere Wachstum der neugebildeten feinen Fasern geschieht, indem sich Kerne wie kontraktile Substanz vermehren. Aus dem Band entsteht ein Zylinder, der dann durch Spaltungen seinerseits wieder neue junge Fasern erzeugen kann.

von Wittich (3) beschreibt an überwinterten Fröschen massenhaften Muskeluntergang durch fettige Degeneration; der Ersatz derselben geschähe durch eine von den alten Fasern unabhängige Neubildung. Diese lokalisiert *v. Wittich* in dem intermuskulären Bindegewebe.

Fiedler (4) beschreibt in trichinöser Schweinemuskulatur eine üppige Kernvermehrung an den befallenen Fasern mit gleichzeitiger Proliferation im Perimysium internum. Diese Perimysialwucherung geht nun allmählich in Bindegewebe über; doch seien auch grössere Zellen mit mehreren in der Mitte und randständig liegenden Kernen vorhanden, an denen zwar eine weitere Umwandlung in Mukelzellen nie beobachtet wurde, doch von *Fiedler* stark vermutet wird.

Colberg (5) untersuchte trichinisierte Ratten, Kaninchen und Meerschweinchen. Am 16. Tag nach der Fütterung, also etwa 5 Tage nach der Einwanderung der Trichinen in die Muskulatur fand er die befallenen Fasern mit Muskelkernen überfüllt. Diese waren unregelmässig gelagert, gross, oval, mit starken glänzenden Kernkörperchen versehen und von Protoplasma umgeben, also Muskelzellen im Sinne von *Max Schultze*. Es erfolge dann wohl eine jedoch nicht genau beobachtete Randabspaltung von Kernen; von diesen sollen manche einen quergestreiften Zellenkörper haben und den Habitus der embryonalen Muskelfasern *Remaks* und *Koellikers* tragen. Aus diesen gewucherten Muskelkernen sollen sich neue Fasern bilden.

Peremeschko (6) beobachtete an Froschmuskeln, in denen er durch Durchziehen eines Seidenfadens Eiterung erzeugt hatte, dass sich aus den alten Muskelfasern durch Längsspaltung neue bildeten und dass sich im Falle eines Substanzverlustes die Muskelkerne durch Fortentwicklung zu neuen Muskelfasern regenerierten. Dabei traten in den Muskelfasern der Längsachse parallel gelegene Reihen von Kernen auf und aus einer anfänglichen Reihe von Muskelkernen bildeten sich allmählich zarte neue Muskelfasern; wie diese Fasern

sich bildeten, darüber macht *Peremeschko* keine Angaben. Die ganze Arbeit macht überhaupt einen flüchtigen, minderwertigen Eindruck. Viel Gewicht ist, so weit auch die Untersuchungen in ihrer Auffassung den zeitgenössischen Angaben voraus zu sein scheinen, nicht auf sie zu legen. (Auch hat schon *Waldeyer* (9) die Verwechslungen, die *Peremeschko* in der Deutung von Kapillarwandkernen als Muskelkernreihen untergelaufen sind, genügender Kritik unterzogen.)

In seiner klassischen Arbeit über die Veränderungen der willkürlichen Muskel im Typhus abdominalis etc. tritt dann *Zenker* (7) mit Entschiedenheit für eine regeneratorische Neubildung der quergestreiften Muskulatur nach Zugrundegehen von Muskelfasern im Typhusprozess ein. Bei der körnigen und wachsartigen Degeneration der quergestreiften Muskelbündel fand er unter 86 Fällen 39 mal in den stark degenerierten Muskelpartien noch eine mehr oder weniger lebhafte Zellenneubildung im Perimysium, welche er als regeneratorische, zum Ersatz der durch die Degeneration zerstörten Muskelfasern führende, auffasst. Hier fanden sich im Bindegewebe des Perimysiums mannigfach geformte, der Mehrzahl nach spindelförmige Zellen von verschiedener Grösse mit 2 und mehreren ovalen bläschenförmigen Kernen; bisweilen hingen mehrere Spindelzellen durch ihre Ausläufer zusammen. Neben diesen einfachen Zellenformen finden sich auch grössere verästigte Zellformen. Manchmal ist an diesen Zellen zarte Querstreifung des Protoplasmas zu beobachten. Die Zellen liegen teils vereinzelt, teils in dichteren Haufen zusammengedrängt oder in zusammenhängenden Streifen zwischen den Muskelbündeln. Bisweilen sieht man deutlich die beträchtlichen Zellenanhäufungen gerade in den Lücken, welche sich durch das Auseinanderweichen der Bruchstücke der degenerierten kontraktilen Substanz in der Faserrichtung und durch den darauf folgenden Kollaps des Sarkolemma an diesen Stellen bilden. Sodann fanden sich in solchen Fällen, in welchen der Tod in einem vorgerückteren Stadium der Krankheit eingetreten war, auch kernreiche Platten und bandförmige Elemente; sie stellen unregelmässig gestaltete plattenförmige Gebilde von matt granulösem Aussehen mit einer Gruppe von mehreren bis zu 10 und mehr bläschenförmigen ovalen, teils ohne bestimmte Ordnung zusammengedrängten, teils in Reihenform angeordneten Kernen mit deutlichen Nukleolis dar. *Zenker* vergleicht sie mit den zuerst von *Robin* und *Koelliker* im Knochenmark nachgewiesenen Riesenzellen. Sodann sind es ebenfalls abgeplattete aber sehr langgestrecke, teils schmale, teils beträchtlich breite Elemente mit scharfen meist nicht gradlinigen,

sondern unregelmässig wellenförmigen Konturen und an verschiedenen Stellen ihres Verlaufes von etwas ungleicher Breite. Einzelne besonders grössere zeigen an einem Ende eine Spaltung in mehrere Zweige. Die kleineren Bänder schliessen sich in Form und Länge unmittelbar an die grösseren spindelförmigen Zellen an, während die grösseren eine oft enorme Länge erreichen. (Bei 300facher Vergrösserung weit über das Sehfeld des Mikroskops hinaus reichend.) Die kleineren Bänder zeigen bisweilen nur einen oder einige wenige Kerne. Die grösseren sind immer mit sehr zahlreichen über ihre ganze Länge verteilten Kernen besetzt, welche teils einzeln stehen, teils zu kürzeren oder längeren semmelzeilenartigen Längsreihen gruppiert sind. Die Bänder zeigen ein ganz matt granulöses Aussehen. Einzelne zeigen bald an kleinen Stellen bald in grösserer Ausdehnung deutlich feine Querstreifung, dort wo sie eben angedeutet ist, sieht man die einzelnen Streifen aus dicht stehenden feinsten Pünktchen zusammengesetzt. Es liegt somit eine vollständige Entwicklungsreihe von kleinen runden oder spindelförmigen Zellen bis zu langen kernreihigen Bändern vor. Neben diesen Elementen findet man in manchen Fällen noch ganz ausgebildete Muskelfasern mit gradlinigen Konturen und scharfer Querstreifung, welche durch ihre beträchtliche Schmalheit sowie durch ihre Kürze sich auszeichnen. Dieser Wucherungsvorgang wird fast ausschliesslich an solchen Stellen gefunden, wo die Degeneration der Muskelfasern am meisten ausgesprochen ist, kommt also nur da vor, wo Muskelfasern völlig zugrunde gegangen sind. Es steht die Menge der regeneratorischen Elemente im allgemeinen im geraden Verhältnis zur Menge der zerstörten Fasern, indem die reichlichsten Anhäufungen dieser Elemente sich fast immer neben den höchsten Graden der Degeneration fanden. Auf Grund der Querstreifung sowie der Übereinstimmung der beobachteten Elemente mit den bei der embryonalen Entwicklung der quergestreiften Muskelfasern auftretenden Formen, hält *Zenker* sie für Entwicklungsstadien sich neubildender Muskelzellen, die, zunächst Spindelzellen, durch Teilung der Kerne zu langen bandartigen Gebilden auswachsen und unter fortwährenden Kernteilungen länger, breiter und dicker werden, und sich gleichzeitig durch Differenzierung des Zelleninhalts oder des Protoplasmas zu quergestreifter Substanz, zu Muskelprimitivbündeln umwandeln, und hält somit eine regeneratorische Neubildung quergestreifter Muskelfasern für höchst wahrscheinlich. Durch seine Beobachtungen beim Typhus hält er es für erwiesen, dass das quergestreifte Muskelgewebe die Fähigkeit in sich trägt, einen degenera-

tiven Verlust von Primitivbündeln durch eine restituierende Regeneration zu ersetzen, und dass es das interfaszikuläre Bindegewebe, das Perimysium internum ist, welchem die Fähigkeit inne wohnt, auf gegebenen Anstoss hin jeder Zeit neue Muskelfasern bilden zu können; „das Perimysium internum ist nach ihm die Matrix, das wahre Muttergewebe des Muskels, insoferne es nicht nur durch seine Gefässe der neu gebildeten Muskelfaser ihren ernährenden Saft zuführt, sondern zugleich auch immer die zeugende Kraft in sich trägt, um wenn die alten Fasern zerfallen, sofort durch Zeugung einer neuen Brut das Verlorene zu ersetzen".

Konstatieren will ich hier und es ist interessant wegen der Beobachtungen späterer Autoren, dass auch *Zenker* die Kerne der erhalten gebliebenen Primitivbündel in den späteren Krankheitsstadien stellenweise vermehrt fand (pag. 20). Sie sind dann teils hier und da zu grösseren Gruppen zusammengedrängt, teils zu Längsreihen angeordnet. Beim Zerzupfen lassen sich in manchen Fällen eine enorme Masse kleiner ovaler Kerne isolieren, die nur als isolierte Kerne der Primitivbündel gedeutet werden können. „Indes sind diese Kernwucherungen der Primitivbündel keineswegs besonders häufig und stehen jedenfalls in keiner Beziehung zu den bisher beschriebenen Neubildungen, die allein dem Perimysium angehören."

In einer vorläufigen Mitteilung tritt nun *Waldeyer* (8) diesen Ausführungen *Zenkers* über die Kernwucherungen innerhalb der Sarkolemmaschläuche der Muskelfasern, die, wie erwähnt, *Zenker* keineswegs besonders häufig sein lässt und die zu den von ihm beschriebenen Wucherungen im Perimysium internum in keiner Beziehung stehen, entgegen und betont, dass die Vermehrung der Muskelkörperchen im Typhus abdominalis das erste und konstanteste Phänomen bei der Muskelaffektion im Typhus ist, ferner, dass in vielen Fällen der ganze quergestreifte Inhalt einer Faser durch eine Masse rundlich vieleckiger Zellen ersetzt wird, so dass die Faser einem mit Zellen vollgestopften Schlauche gleicht, und dass die degenerativen Veränderungen zum grössten Teil mit den Zellenbildungen im Sarkolemmaschlauche zusammenhängen. Die zelligen Wucherungen im Sarkolemmaschlauch gehen nun einerseits sofort weiter degenerative Veränderungen ein, indem viele durch Zelldegeneration zugrunde gehen; ein anderer Teil der Zellen gerät nach Zugrundegehen des Sarkolemmas ins Perimysium, vermehrt sich durch Teilung und wird zur Neubildung junger Muskelfasern verwandt.

In einer weiteren Arbeit macht dann *Waldeyer* (9) ausführlichere Angaben; er findet Veränderungen an fast allen das Muskelgewebe konstituierenden Elementen, den Muskelkörperchen, der quergestreiften Substanz, dem Sarkolemma und Perimysium int. Bei den Muskelkörperchen (Muskelkern mit dem nicht differenzierten Sarkoplasmarest) handelt es sich zunächst nicht um einen passiven Zerfall, sondern um einen Wachstums- und Neubildungsprozess. In fast sämtlichen degenerierten Muskelfasern findet eine Vermehrung der Muskelkerne statt. Die Kerne sind in Reihen und Gruppen zusammengelagert; dabei kann eine Vermehrung stattfinden ohne sichtbare Veränderungen an den in abnorm reichlicher Menge sich vorfindenden Muskelkernen, bald ist eine direkte Grössenzunahme des Protoplasmahofs um jeden einzelnen Kern deutlich; auch finden sich Stellen, wo die Kerne gruppenweise von einer gemeinsamen Protoplasmahülle umgeben sind, so dass riesenzellartige Bildungen zustande kommen. Ferner können sog. Muskelzellschläuche, wie *Waldeyer* sie nennt, sich bilden. Es handelt sich nach ihm hierbei um ein Aufgehen des ganzen Muskelfaserinhalts in eine Zellenneubildung, so dass man nachher die Muskelfasern unter dem Bilde von langen zylindrischen (eigentlich spindelförmigen) Schläuchen sieht, die mit Zellen vollgepfropft sind. Es handelt sich bei der Bildung der Schläuche nicht um einfache Vermehrung der Kerne, sondern auch des Zellprotoplasmas, und es kommt meistens zur Bildung distinkter Abteilungen des letzteren von nahezu konstanter Grösse um je einen oder zwei Kerne, so dass man in der Tat von gesonderten, für sich bestehenden Zellen sprechen kann. Meistens sind die Muskelzellschläuche gegenüber den normalen Fasern verschmälert; die Muskelzellschläuche entstehen durch enorme Vermehrung der Muskelkörperchen; die quergestreifte Substanz wird durch die Wucherung zerklüftet und zerfällt, jedenfalls beteiligt sich dieselbe nicht an der Entstehung der Muskelzellen selbst. Öfters zeigen die Muskelzellen eine weitergehende Veränderung, die auf einen bevorstehenden Zerfall hindeutet, eine Fettdegeneration des Zellmantels. Das Sarkolemma geht bei der Degeneration der quergestreiften Substanz zugrunde; im Perimysium int. beginnt eine reichliche Zellenwucherung; es entwickelt sich diese im wesentlichen aus den Adventitialzellen der die Muskelfasern umspinnenden Gefässe. *Waldeyer* erwähnt die Beobachtungen von Neubildungen in quergestreiften Muskeln in Form von Muskelzellenschläuchen bei Sarkomen, die quergestreifte Muskulatur durchwachsen, bei eitrigen Entzündungen, Abszedierungen etc. Zum weitern Studium dieser Verhältnisse speziell auch, um die

Effekte eines zweifellos entzündlichen Prozesses auf die quergestreiften Muskelfasern mit den Wirkungen des Typhusprozesses auf dieselben Gewebselemente zu vergleichen, exzidierte *Waldeyer* bei Fröschen, Kaninchen und Meerschweinchen kleine Stückchen möglichst aus der Mitte der Muskelsubstanz. Bei Froschmuskelfasern (72 Stunden nach der Inzision untersucht) fand sich als konstante Veränderung eine Wucherung der Muskelkerne mit oder ohne gleichzeitige Vermehrung des Zellprotoplasma. Daneben fanden sich noch eine Reihe anderer Veränderungen, Undeutlichwerden der Querstreifung mit körniger Infiltration der Fasern, Zerklüftung des Muskelinhaltes in kleinere oder grössere homogene Stücke. Die Vermehrung und Wucherung der Muskelkörperchen geht in zweifacher Weise vor sich, entweder handelt es sich um eine einfache Kernvermehrung ohne entsprechende Vermehrung des Zellprotoplasma, oder es sind einzelne Muskelkörperchen vergrössert bis auf das 3- und 4fache ihres gewöhnlichen Volumens. Am 12. Tage nach der Verletzung findet sich bei Fröschen dann eine Neubildung von Zellen zwischen den Muskelfasern, die nach *Waldeyer* ganz den Charakter junger Eiterkörperchen im Granulationsgewebe zu Schau tragen. Bei einem Frosch, der 5 Wochen nach der Verletzung zur Untersuchung kam, fanden sich Muskelzellenschläuche. Bei Meerschweinchen waren die zur Beobachtung gekommenen Veränderungen im allgemeinen die gleichen wie beim Frosch, nur ausgesprochene Muskelzellenschläuche fanden sich nicht vor, dagegen liessen sich wohl kleinere und grössere Anhäufungen von Muskelzellen im Inneren der Fasern konstatieren. Es kommt jedoch *Waldeyer* auf Grund seiner Untersuchungen zu dem Schluss, dass die neugebildeten Muskelzellen, sowie die Muskelzellenschläuche transitorische Bildungen sind, die an der Neubildung von Muskelfasern keinen Anteil haben und durch zellige Degeneration dem Untergang verfallen. Die Regeneration der quergestreiften Muskulatur geht von den gewucherten Zellen des Bindegewebes aus, in dem sie sich in längliche spindelförmige Gebilde differenzieren, in spindelförmige Protoplasmahaufen mit einem und mehreren Kernen; diese erhalten vom Rande aus Querstreifung. Indem die Zellen miteinander in Verbindung treten, mehren sich die Kerne, und aus einer Reihe miteinander verbundener Spindelelemente, die nebenbei selbständig wachsen, bildet sich ein junges Primitivbündel. Das bereits vorhandene, indifferente Zwischengewebe bleibt dabei relativ im Wachstum zurück und stellt, wenn es sich schliesslich in fibrilläre Bindesubstanz umgewandelt hat, das Perimysium internum dar. Das Sarkolemm

lässt *Waldeyer* aus dem Zwischengewebe der jungen Muskelfasern hervorgehen „als eine umgewandelte Lage nach Art der Bildung elastischer Grenzmembranen“, nicht als Ausscheidungsprodukt der quergestreiften Substanz. *Waldeyer* stellt sich somit für die regeneratorische Neubildung der Muskelfasern auf Seite derjenigen, welche eine Entwickelung der Primitivbündel aus mehreren zelligen Elementen annehmen. Für die Bildungsstätte, die Matrix der jungen Muskelfasern, hält er das Perimysium internum.

Webers (10) Angaben über die Neubildung quergestreifter Muskelfasern, speziell über die regenerative Neubildung derselben, stützen sich auf Experimente, die er an Kaninchen, Katzen und Hunden vornahm. Er verursachte subkutane einfache Querschnitte und Längsschnitte und Exstirpationen grösserer Stücke Muskulatur mit und ohne Hautwunde. Grössere Reizung der Wunde erstrebte er durch wiederholte Verletzungen. Es erschien jedoch der Regenerationsprozess an den Muskeln durch stärkere Reizungen weder beschleunigt noch auch beeinträchtigt. Bei Hunden fand er den Neubildungsprozess etwas lebhafter und rascher von statten gehend; auch die Neigung zur Eiterung war bei ihnen sehr gering; bei Katzen fand er keinen Unterschied vom Kaninchen. Bei Menschen untersuchte *Weber* Muskeln neben Frakturen, nach Exstirpation von Geschwülsten und bei Muskelwunden. Überall fand er als Degenerationsprozesse der Muskelbündel Zusammenballungen der zerrissenen kontraktilen Substanz und Zerklüftung durch unregelmässige Querrisse, wachsartige Degeneration (*Weber* hält sie für reine Folgen der Retraktion der zerrissenen Muskelportionen [1]).

Weber beschreibt zahlreiches Auftreten junger Zellen in den Lücken und Klüften zwischen der zusammengeballten Protoplasmamasse. Diese ist bedingt durch Vermehrung der Muskelkörperchen durch Teilung; dieselbe wird in den ersten Tagen bis zum 5. Tag oder 6. Tag immer reichlicher, ist aber keineswegs an allen verletzten Muskelbündeln gleich reichlich. Auch Muskelzellschläuche kommen vor; die aus der Teilung hervorgehenden Muskelkörperchen sind etwas

[1]) Auf die verschiedenen Ansichten der Autoren über die der wachsartigen Degeneration zu grunde liegenden Prozesse: *Zenker, Hoffmann, Martini*: Molekularveränderung der Muskelsubstanz, Art von Gerinnung derselben; *Waldeyer, Weber, Neumann*: in Abhängigkeit von Rupturen, die in einer Kohäsionsänderung der Faserteile ihren Grund haben, entstanden. *Erb*: Totenstarre, Leichenerscheinung gehe ich hier nicht ein. Auseinandersetzung und Polemik hierüber findet sich bei *Hoffmann, Neumann, Martini.*

kleiner als die ungeteilten und liegen gruppen- und reihenweise in den Bündeln verteilt, wachsen heran bis auf das Doppelte. Um die Kerne gruppiert sich homogenes Plasma. Die jungen Zellen können sich auch aus dem Sarkolemmschlauch vorschieben und sich zwischen die Granulationszellen des Perimysiums einschieben. Das Sarkolemm geht zugrunde, das „Wie" ist nicht festzustellen. Die Muskelzellen mischen sich den Zellen des perimuskulären Granulationsgewebes bei. Hier sind sie schon vom zweiten Tage an reichlich zu finden. Im Anfang sind Muskelzellen und Bindegewebszellen nicht zu unterscheiden; dann tritt im Innern der Muskelzellen eine körnige Substanz auf, welche sich allmählich deutlicher und deutlicher in Form von Querstreifen verdickt. Es ist somit die Ableitung der jungen Muskelzellen von den Muskelkörpern der alten der typische Vorgang bei der traumatischen Muskelregeneration. Alle jungen Muskelfasern werden von den alten hervorgeschoben; jedoch kann unmöglich der Beweis geliefert werden, dass gar keine Muskelzellen aus Bindegewebszellen hervorgehen. Es erfolgt also die Entwickelung der jungen Muskelfasern zu Muskelbündeln nach embryonalem Typus aus einer einzigen Zelle. Am 3., 4. Tag regelmässig gegen Ende der ersten Woche nach der Verletzung beschreibt *Weber* schon reichlichere Zellen mit deutlich quergestreifter Substanz. Die im Anfang unregelmässige Verteilung der Kerne wird bald regelmässig. Erfolgt die Kernvermehrung mehr in die Breite, so erhält man Formen vom Aussehen der bekannten Riesenzellen (oder Myeloplaxen); die gewöhnliche Form ist die, dass die junge Zelle in Form einer langen Spindel oder eines Bandes sich verlängert. Von der dritten Woche an findet sich ein Sarkolemm. Nach *Weber* ist es ein Produkt des Perimysiums, durch Verschmelzung des Plasmas der Bindegewebszellen entstanden. Die gesamte Entwickelung von der jungen Zelle bis zum ausgebildeten Muskelprimitivbündel dauert drei bis vier Wochen. Dasselbe Verhältnis fand *Weber* auch beim Menschen.

Neben den von *Zenker* (7) beschriebenen degenerativen Prozessen, die auch *Hoffmann* (11) gesehen, und die er als Umbildung des Inhaltes der Muskelprimitivbündel in eine unter dem Mikroskop leicht opaleszierende, glasartig durchscheinende, glänzende Masse beschreibt, findet ***Hoffmann*** beim Typhusmuskel Vergrösserung der Muskelzellen im Innern der Muskelprimitivbündel, Teilung und Vermehrung derselben. In vielen Fällen zeigt sich die Vermehrung der Muskelkörperchen in mässigem Grade, in anderen Fällen geht die Neubildung äusserst lebhaft vor sich, und es kommt zur Bildung von *Waldeyers*

Muskelzellschläuchen. In der Umgebung der Muskelzellschläuche ist massenhaft Zellenproduktion vorhanden, oft viel massenhafter als innerhalb der Muskelbündel. In ihrem ersten Auftreten unterscheiden sich beide Zellarten sehr wesentlich voneinander. Die innerhalb der Muskelbündel entstandenen sind breiter und kürzer; die in dem Zwischengewebe gebildeten erscheinen schlanker und länger. Bald jedoch gleichen sich die Unterschiede im Aussehen aus, so dass die Muskelzellen, wenn sie aus ihrer früheren isolierten Lage heraus zwischen die Zellen des Zwischengewebes geraten sind, oft nur schwierig von diesen unterscheidbar sind. Die Muskelzellen geraten in reichem Masse aus ihrer früheren Lagerstelle hervor in die Nachbarschaft: die Zellen im Zwischengewebe nehmen dann bedeutend an Grösse zu und zwar mehr in der Längsrichtung als in dem Breitendurchmesser. Das Protoplasma der Zellen wird dann körnig, granuliert, die Kerne vermehren sich durch Teilung. Die Körnchen des Portoplasmas ordnen sich in Querreihen, und zugleich findet eine Verwachsung der Zellen untereinander statt. Vorzugsweise findet dies an den Ausläufern der Zellen statt, wodurch langgestreckte Gebilde entstehen. Auch in der Querrichtung der Zellen finden Verwachsungen statt. „Bandförmige Elemente“ oder „Kernreiche Platten“ entstehen dann, wenn die Aneinanderlegung und Verwachsung vorzugsweise in einer Flächenrichtung erfolgt. Diese Muskelplatten fasst *Hoffmann* als Neubildungsformen auf und betont mit aller Bestimmtheit, dass sie durch Aneinanderwachsen einzelner Zellen entstehen. *Hoffmann* stellt sich somit auf den Standpunkt (in Übereinstimmung mit *Waldeyer*, *Deiters*), dass die Bildung neuer Muskelspindel aus mehreren, sich miteinander - verbindenden Zellen hervorgeht, im Gegensatz zu *Weber*, nach dem jede Spindel aus nur einer Bildungszelle hervorgeht. „Die Entwickelung der quergestreiften Muskelbündel geht von den Muskelkörperchen der alten Muskelfasern aus und zwar entwickeln sich alle neuen Muskelspindeln von ihnen aus, während die massenhafte Entwickelung der Zellen des Zellengewebes zur Bildung des Perimysiums und der Gefässe verwandt wird“.

Eine Anzahl von Muskelzellen lässt *Hoffmann* zugrunde gehen, indem sie noch in Muskelschläuchen gelegen, von den wuchernden Zellen des Perimysiums umschnürt werden, fettig degenerieren, zu Detritus zerfallen und allmählich verschwinden. In einer weiteren Arbeit bestätigt *Hoffmann* (12) seine früheren Untersuchungen, modifiziert sie nur insofern, als die Annahme einer Vermehrung der Muskelzellen durch Wucherung in den degenerierten Primitivbündeln

für die Erklärung ihrer grösseren Zahl unnötig ist, indem bei der Resorption der schollig zerfallenen kontraktilen Substanz und Kollaps des Sarkolemmsschlauches, die präexistenten Muskelkerne auf einen kleineren Raum zusammengedrängt werden und ohne absolut vermehrt zu sein, eine Vermehrung vortäuschen.

Maslowsky (13) ist durch seine Untersuchungen von Muskelwunden, in welche er Zinnober eingestrichen hatte oder die solchen Tieren entnommen waren, denen er Zinnober in das Blut injiziert hatte, zu der Anschauung gelangt, dass die neugebildeten Muskelfasern aus den zwischen den Fasern auftretenden jungen Zellen, welche vorwiegend aus den auswandernden farblosen Blutkörperchen gebildet werden, hervorgehen uud dass die alten Fasern sich an der Neubildung nicht beteiligen.

Aufrecht (14) untersuchte Muskelschnittwunden bei Kaninchen und Meerschweinchen; die nächste Folge des Schnittes ist ein Welligwerden des Sarkolemms an einzelnen Muskelfasern, Hervortreten der Muskelsubstanz in Form eines spitzen Kegels und die bisweilen sichtbare Zertrümmerung derselben zu einzelnen Schollen. Im Laufe der ersten 24 Stunden verschwindet die Querstreifung unter Körnigwerden der kontraktilen Substanz und Auftreten von Fetttröpfchen. Die zerfallene Substanz der Fasern verfällt einer teilweisen Resorption. (Über das „Wie" derselben macht *Aufrecht* keine Angaben.)

Vom 5. Tage an fällt eine ausserordentliche Vermehrung der Muskelkerne, die zum Teil zertreut, zum Teil in grösserer Zahl dicht neben- und dann gegeneinander abgeplattet in der Muskelfaser liegen, ins Auge. Diese Kernwucherung, die Umwandlung der Muskelfasern zu den Muskelzellschläuchen *Waldeyers*, betrifft einen beträchtlichen Teil der dem Wundrand naheliegenden Fasern. Querstreifung kann erhalten sein und fehlen. Ebenso kann das Sarkolemm erhalten sein und zugrunde gegangen sein. Überall wo dasselbe erhalten ist, regeneriert sich die Muskelfaser innerhalb desselben zu einer in Aussehen und Grösse der vor der Verwundung vollkommen gleichen; wo dasselbe zerstört ist, gehen unter der Mitwirkung der Muskelkerne neue Muskelfasern aus ihnen hervor. Der früheste Termin des Auftretens von Gebilden, welche *Aufrecht* für die erste Anlage von neuen Muskelfasern zu halten geneigt ist, war der 8. Tag. Diese Gebilde waren von spindelförmiger Gestalt, gleichmässig hellglänzendem Aussehen und enthielten nur spärliche dunkle Körnchen. An Grösse übertrafen sie die in grosser Anzahl neben ihnen liegenden zur Bildung des Bindegewebes dienenden Spindelzellen um das Zwei- bis Vierfache.

Zwischen dem 16. und 20. Tage sind Fasern, die unzweifelhaft als neugebildete Muskelfasern anzusehen sind, schon in reicher Zahl vorhanden. Mit bandartigen, blassen, kernreichen Platten die nach *Aufrecht* keineswegs neugebildete Muskelfasern, sondern alte zerfallene darstellen, ist eine Verwechselung völlig unmöglich. Sie sind schmal und zeigen zumeist vollkommene Querstreifung. Ein Sarkolemm fehlt ihnen. Zumeist enthalten sie eine grössere Anzahl von Kernen, die entweder zerstreut oder zu mehreren vereint und dann wieder gegeneinander abgeplattet, in denselben liegen.

Aufrecht vermag nun nicht anzugeben, ob die von ihm gesehenen Muskelfasern aus den von ihm an 8 Tagen alten Wunden vorgefundenen ein- und zweikernigen hell glänzenden Gebilden hervor gehen, weil er bei der im ganzen ziemlich geringen Anzahl derselben nicht mit Sicherheit eine mechanische Abtrennung von Muskelfasern, die ihr Sarkolemm verloren haben, ausschliessen kann. Er ist jedoch geneigt, anzunehmen, dass diese mechanische Abtrennung nicht vorliegt, und es scheint ihm in Übereinstimmung mit den Beobachtungen an embryonalen Muskeln (*Remak*, *Koelliker*), welche erweisen, dass die neuen Muskelfasern aus einzelnen Zellen und nicht durch die Aneinanderreihung mehrerer entstehen, ferner in Übereinstimmung mit den Erfahrungen an Trichinenmuskeln (*Colberg*) der Schluss gerechtfertigt zu sein, dass durch die von den alten sarkolemmlosen Muskelfasern stattfindenden selbständigen Abspaltungen eines, vielleicht auch mehrerer Kerne mit samt einem Stück der hyalin gewordenen Muskelsubstanz und durch die nachträgliche Vermehrung der Kerne in diesem die Anlage zu neuen Muskelfasen gegeben ist.

Neumann (15) beschreibt die bei Typhus an quergestreiften Muskeln auftretende degenerativen Veränderungen wie *Zenker* als körnige und wachsartige Degeneration. Er schlägt für letztere Form der Degeneration den Namen „schollige Zerklüftung“ oder „Zerklüftung in wachsartige Schollen“ vor, deshalb, weil ihm das Wesentliche des Prozesses in einer mechanischen Zerreissung der Fasern zu liegen scheint, die ihrerseits auf feine molekuläre Veränderung in der Struktur der Muskelfasern zurückzuführen ist. Die Veränderung im Perimysium internum fasst er als Ausdruck einer lokalen entzündlichen Reaktion auf, welche sich in dem durch die Faserrupturen in den Zustand des Traumas versetzten Muskel ausbildet. Die entzündlichen Veränderungen sind räumlich gebunden an diejenigen Stellen, an denen schollige Zerklüftung der Fasern stattgefunden haben, und *Neumann* fasst daher die den Faserrupturen folgenden Veränderungen der

Muskeln als eine unter entzündlicher Erscheinung eintretende Narbenbildung im Muskel auf.

Es wäre somit der Zusammenhang derselben mit dem typhösen Krankheitsprozess kein regeneratorischer im Sinne *Zenkers*, der ja aus der zelligen Wucherung des Perimysiums die neuen Muskelfasern entstehen lässt, sondern nur ein indirekter, gewissermassen zufälliger. Es ergäbe sich hierfür folgender Kausalnexus:

1. Das typhöse Allgemeinleiden bedingt eine Brüchigkeit der Muskelfasern. (Mit oder ohne körnige Degeneration.)

2. Diese Brüchigkeit führt zu einer scholligen Zerklüftung der Fasern. (Wachsartige Degeneration *Zenkers.*)

3. Der Zerklüftung folgt eine Reaktiventzündung und Narbenbildung, durch welche schliesslich der normale Zustand wieder hergestellt wird.

Neumann beschreibt die Kernvermehrung in den Muskelfasern analog den früheren Untersuchern, er betont, sie nur immer in den nicht zerklüfteten Fasern gefunden zu haben. In bezug auf die Muskelzellen äussert sich *Neumann* skeptisch, *Waldeyers* Muskelzellen seien nicht aus den Muskelkernen, also innerhalb der Muskelfaser entstanden, sondern wären von dem umgebenden Perimysium aus in die Muskelfaser hineingeraten. Die völlige Restitutio ad integrum wird eingeleitet durch Resorption der in Schollen und Trümmern zerfallenen Fasern; das Sarkolemm derselben verschmilzt dabei nach der Ansicht *Neumanns* mit dem Perimysium internum. Eine Entwicklung der Zellen des Perimysiums zu Muskelfasern hat *Neumann* nicht mit Sicherheit konstatieren können, ebensowenig hat er eine Entstehung von Fasern aus Muskelzellen beobachten können. Dagegen findet die Muskelfaserneubildung durch Längsspaltung der alten Fasern statt. Diese Längsspaltung kommt zustande, indem das in wuchernder Vermehrung begriffene Perimysium die Muskelfasern durchwächst und sie in mehrere schmale Fasern zerspaltet. Die Abspaltung geht zwischen den Reihen der gewucherten Kerne der Faser hindurch, so dass diese von der Substanz der Muskelfaser umschlossen bleiben. Die bandartigen Elemente *Zenkers* entstehen ebenfalls durch Spaltung der Fasern und sind also Teile der alten Fasern, die zu neuen Fasern heranwachsen. Das Sarkolemm der Fasern geht in dem Perimysium der Umgebung auf.

„Betrachten wir, sagt *Neumann* nämlich, wie ich es mit *Waldeyer* für das richtige halte, das Sarkolemm als eine umgewandelte Lage des anfangs noch indifferenten Zwischengewebes der jungen Muskelfasern nach Art elastischer Grenzmembranen gebildet, so lässt sich

leicht denken, dass dasselbe unter pathologischen Verhältnissen sich wieder in die gewöhnliche Interzellularsubstanz zurückverwandelt und somit seine auf einer gewissen chemischen Differenzierung beruhende gesonderte Existenz einbüsst."

Neumanns (16) weitere Angaben über die Muskelregeneration fussen auf Experimenten, in welchen er bei Kaninchen teils einfache Inzisionen in die Muskeln machte, teils Muskelstücke exzidierte. Die Untersuchung der verletzten Muskeln wurde in verschiedenen Zeiträumen nach der Operation (1—75 Tage) vorgenommen.

Der Heilungsprozess bei Muskelwunden geschieht im wesentlichen in einem allmählich erfolgenden Hineinwachsen der durchschnittenen Muskelfasern in das Narbengewebe und durch dasselbe hindurch, sodass schliesslich die von beiden Seiten hier vorgeschobenen Enden der Fasern ineinandergreifen wie die Zacken zweier Knochennähte und wie die Finger einer Hand in die andere. Die bei der Heilung zu beobachtenden mikroskopischen Veränderungen schildert *Neumann* folgendermassen: Die unmittelbare Wirkung des Schnittes äussert sich in einer faltigen Zusammenschiebung des vermöge seiner Elastizität sich retrahierenden Sarkolemms. Es entstehen so vielfach ringförmige Einschnürungen öfter in gewissen regelmässigen Abständen, und die Fasern nehmen eine variköse Form an. Damit verbindet sich ein Hervorquellen der kontraktilen Substanz aus den Schnittenden und wie es scheint, meistens auch eine völlige Ablösung einzelner Teile derselben, die man später als zerstreute, die Spuren des Zerfalls an sich tragende Schollen inmitten des Granulationsgewebes findet. Auch eine Zerklüftung der kontraktilen Substanz der Muskelfasern ist öfter bald nach der Verletzung zu beobachten. An diese direkten Folgen des mechanischen Eingriffes schliesst sich zunächst eine Nekrose der Schnittenden der Muskelfasern an; es tritt eine dunkle körnige Infiltration derselben ein, die alsbald zu einem vollständigen molekulären Auseinanderfallen, einer Zerstörung derselben führt. Die Ausdehnung, in der diese Nekrose erfolgt, hängt offenbar von den mehr oder weniger günstigen Bedingungen der Wundheilung ab, und sie dürfte wohl unter Umständen auf ein Minimum sich reduzieren. Erst mit dem 3., 4. Tag scheint eine vitale Reaktion in den Muskelfasern rege zu werden, dieselbe beginnt mit der vielfach beschriebenen Kernwucherung. Man sieht anfänglich kleine Gruppen von 2, 3 dicht aneinander gelagerten Muskelkernen auftreten; später bilden sie grössere lineare Reihen oder unregelmässige Haufen, in den am meisten ausgebildeten Fällen sind schliesslich die

Fasernenden, „wie vollgepfropft“ mit den Kernen, die übrigens auch an Grösse zunehmen. *Neumann* kann die von *Weber* (bei Kaninchen) und *Waldeyer* (bei Fröschen) beschriebene Beobachtung, wonach die Muskelkerne sich mit einem deutlichen Protoplasmahof umgeben und auf diese Weise innerhalb der Primitivbündel zellige Elemente (Muskelzellen) entstehen, nicht bestätigen. Die in den Muskelfasern sichtbar werdenden Zellen hält er für eingewanderte Eiterzellen. Ungefähr am 5.—7. Tag nach der Verletzung sah er an den Muskelfasern Veränderungen, die er als „Knospenbildung“ bezeichnet. Es handelt sich hierbei nicht um veränderte Teile der alten Fasern, sondern um neugebildete Verlängerungen, gewissermassen Ansatzstücke der Fasern. Die am häufigsten und leichtesten zur Beobachtung kommende Form ist die eines einfachen schmalen Fortsatzes, der sich gegen den alten breiten Teil der Faser mehr oder weniger scharf abgrenzt und dessen Ende bald stumpf abgebrochen erscheint, bald kolbig verdickt, bald spitz zugeschärft ist, oder wohl auch in einen fadenförmigen Anhang ausläuft. An anderen Fasern sieht man den von ihnen ausgehenden Fortsatz sich gabelförmig in 2 oder wohl auch mehrere Äste zerspalten, die entweder unter spitzem oder mehr rechtem Winkel auseinander weichen. Auch diese Äste können ebenso verschieden endigen wie die einfachen ungeteilten Fortsätze. An diese gabelförmige Endspaltung schliessen sich drittens ohne bestimmte Grenze solche Fälle an, wo man entweder an dem alten breiten Teile der Faser oder an dem schmalen Fortsatz derselben seitlich Auswüchse sich entwickeln sieht. Dieselben sind bald nur klein und von abgerundeter Form, bald in längere Spitzen und Kolben ausgezogen; öfter sieht man sie an ein und derselben Faser in grösserer Anzahl und alsdann ist eine gewisse Ähnlichkeit mit einem mit Knospen besetzten Zweig nicht zu verkennen. *Neumann* stellt diese letzteren Formen als „laterale Knospenbildungen“ den zuerst beschriebenen einfachen oder mehrfachen „terminalen“ gegenüber. Im Anfang zeigen die Muskelknospen einen starken Kernreichtum, die Kerne erscheinen häufig in so grosser Zahl von den alten Faserteilen aus in die Fortsätze derselben vorgeschoben, dass diese von ihnen bisweilen fast bis zur Spitze hin erfüllt sind. Die Fortsätze zeichnen sich ausserdem durch ihre platte Form und ihren sehr ungleichen, wechselnden Durchmesser aus, so dass breitere myeloplaxenähnliche Anschwellungen mit schmäleren bandförmigen Teilen wechseln. Eine deutliche Querstreifung ihrer kontraktilen Substanz ist nicht vorhanden, dieselbe erscheint entweder ganz homogen oder feinkörnig, endlich fehlen die

scharfen, das Sarkolemma verratenden Konturen normaler Fasern; der Rand erscheint vielmehr feinzackig, sägeförmig, öfter mit feinen, fadenförmigen Anhängen besetzt. Diese Periode des „irregulären, ungebundenen Wachstums" geht in der 3. Woche ungefähr in einen stationären Zustand über. Der Kernreichtum nimmt ab, die Kerne zeigen eine ziemlich regelmässige alternierende Anordnung, die platte Form hat sich in eine zylindrische umgewandelt, die Querstreifung ist deutlich hervorgetreten, die Konturen eines Sarkolemmas deutlich sichtbar. Eine Verschmelzung der neugebildeten Muskelknospen über die Brücke des Defektes hinweg, lässt *Neumann* wohl als möglich gelten, die Regel ist es jedoch nicht. Dadurch, dass durch die Kontraktion des narbig schrumpfenden Bindegewebes die Richtung der Fasern verändert wird, wachsen die Fasern aneinander vorbei und finden in dem Bindegewebe ihr Ende.

Bei einer Anzahl der durchschnittenen Muskelfasern kommt es auch zu einer Zerspaltung derselben durch das wuchernde Perimysium, das die Fasern nach Verlust des Sarkolemmas durchwächst und Scheidewände bildet, durch welche das früher einfache Primitivbündel in zwei oder mehrere pinselartig auseinander weichende schmälere Bündel, von denen jedes für sich in eine Muskelknospe auswächst, geteilt wird. Das Sarkolemm lässt *Neumann* dabei mit dem wuchernden Perimysium verschmelzen und später wieder beim stationären Zustand (sowohl das der abgespaltenen Teile der alten Fasern, sowie das der jungen Muskelknospen) aus dem Bindegewebe des Perimysiums resp. der Narbe hervorgehen.

Die Veränderungen des Perimysiums, welche die Vorgänge in den Muskelfasern begleiten, schildert *Neumann* als Umwandlung desselben in ein an kleinen rundlichen Zellen äusserst reiches Granulationsgewebe mit homogener, schleimig reicher Interzellularsubstanz, alsdann Bildung eines festeren fibrillären Bindegewebes mit vorwiegend spindel- und sternförmigen Elementen, das zuletzt immer zellenärmer, derber und spärlicher wird.

Die Arbeit von *Dagott* (17), die unter der Leitung *Neumanns* verfasst worden ist, bestätigt den von *Neumann* für das Kaninchen gefundenen Regenerationsmodus für den Frosch. *Dagott* untersuchte Frösche, denen er durch die Haut hindurch Schnittwunden in den Gastrocnemius beigebracht hatte. Das Wesentliche seiner Ausführungen, die ganz im Sinne *Neumanns* gehalten sind, ist, dass die durchschnittenen Muskeln unter Zerklüftung und körniger Entartung der kontraktilen Substanz degenerieren; dann findet sich eine Vermehrung der Muskel-

kerne in Reihen und Haufen; sie umgeben sich aber nie mit einem Protoplasmahof und werden so nie zu Zellen. Die Wucherung der Kerne erreicht etwa bis zur 4. Woche ihren Höhepunkt und nimmt dann allmählich ab. Die Neubildung der Muskelfasern geht durch Auswachsen von Fortsätzen der alten Faserenden vor sich in Gestalt körniger kernreicher Knospen, die in die Narbe hineinwachsen (3. Woche); sie bekommen in der 6. Woche nach der Verletzung ein Sarkolemm und somit den Charakter junger Muskelfasern; Querstreifung tritt in der 9. Woche auf.

Janowitsch (18)[1], dem es hauptsächlich darum zu tun war, die Beteiligung der Muskelkörperchen am Entzündungsprozess und der Neubildung gegen die Angaben *Maslowski* (13) sicherzustellen, hat allerdings versucht, die schwebenden Differenzen über die Ableitung der jungen Muskelfasern und die Art und Weise des Hervorgehens aus denselben auszugleichen, und dabei eine vermittelnde Stellung eingenommen. Indem er einerseits die bandartigen, blassen, kernreichen Elemente, welche zur Beobahtung kommen, und von *Waldeyer* für in Degeneration begriffene Muskelfasern gehalten werden, mit *Zenker* als Enwicklungsformen des Muskelgewebes annimmt, widerspricht er der Annahme von *Weber* nicht, dass aus Spindelzellen Muskelzellen werden, wenn er auch das Hervorgehen derselben aus den Zellen der Muskelzellschläuche dahin gestellt sein lässt; auch spricht er sich nicht aus, ob aus Bindegewebszellen oder farblosen Blutkörperchen Muskelzellen sich entwickeln, ebenso wie er die Frage offen lässt, was aus der kontraktilen Substanz wird, wenn der Inhalt des Sarkolemms mit Zellen angefüllt wird.

Cramer (19) experimentierte an Kaninchen, indem er durch die Muskulatur Fäden hindurchzog und Inzisionen in die Muskeln vornahm; auch verätzete er Muskeln partiell. Die dem Ausgang der Entzündung zunächst gelegenen Fasern gehen unter fettigem, körnigen, wachsartigen Zerfall und Schwund der Kerne zugrunde; andere Fasern zeigen deutliche Vermehrung der Kerne durch Teilung in zwei und mehrere Elemente; die Teilung scheint gewöhnlich der Quere nach vor sich zu gehen, kommt aber auch in anderen Richtungen vor. Das Gewebe des Perimysiums erwies sich an den verletzten Stellen zellig infiltriert.

Weitere Angaben über Regeneration etc. macht Verf. nicht.

---

[1] Die Originalarbeit habe ich nicht erhalten können, zitiert nach *Gussenbauer* (20).

Gussenbauer (20) untersuchte an Kaninchen die Muskelveränderungen sowohl nach einfachen Muskeldurchschneidungen als auch nach intensiveren Reizungen durch Einführung fremder Körper und Ätzungen (Arg. nitric.); seine Untersuchungsreihe umfasst die Zeit von 12 Stunden bis zu 72 Tagen nach der Verletzung. Mikroskopisch fand er schon kurz nach der Durchschneidung (1/2 – 6 Stunden) Faltenbildungen an den Sarkolemmschläuchen der Fasern; sie kommt dadurch zsutande, dass die Retraktion der kontraktilen Substanz (Elastizität und Kontraktilität) eine bedeutendere ist, als die durch die Elastizität des Sarkolemmas selbst bedingte, wodurch der Sarkolemmaschlauch gegen den Inhalt relativ zu lang wird, und da er mit ihm in Verbindung steht, sich in Falten legen muss. So zeigen einerseits die Fasern ringförmige Einschnürungen (variköse Formen *Neumanns*) andererseits findet sich Zerfall der kontraktilen Substanz der Fasern, namentlich gegen das Wundende in kleinere und grössere Schollen, die mit abgerundeten Ecken einander zugekehrt sind. Das Sarkolemm hat an solchen Stellen die Form eines gespannten Schlauches, und dann ist der kontraktile Inhalt von demselben abgelöst, oder es zeigt gleichfalls eine Einschnürung. An den Wundenden erscheint die kontraktile Substanz bald hervorgequollen, und dann ist dieselbe durch das Sarkolemma eingeschnürt, oder die Muskelfasern setzen sich in das zusammengefaltete leere Sarkolemma fort. Auch finden sich schollige Zerfallsprodukte, die von zerfallenen Fasern herrühren, in dem Blutgerinnsel, das den Wundrändern anhaftet. Diese Veränderungen sind direkte Folgen des mechanischen Eingriffs bei der Verletzung. Die Schollen zeigen unregelmässige undeutliche Querstreifung und matten Glanz. Die verletzten Fasern, die nicht in Schollen zerfallen sind, zeigen nur eine geringe Veränderung; zeigen eine feine lichte Trübung des kontraktilen Inhalts. Für die Neubildung wichtige Vorgänge finden sich erst an Präparaten nach 24 Stunden. In den Gewebsinterstitien treten farblose Blutzellen auf, welche bald nahezu kreisförmig einen Faserquerschnitt umgeben oder an Stellen, wo mehrere Konturen der Fasern zusammentreffen, gruppenförmig angeordnet sind; es sind dies aus den Kapillaren extravasierte Elemente; häufig sieht man Teilungserscheinungen an ihnen, speziell nach 24 Stunden. Neben dieser Zellenanhäufung sieht man an 24 Stunden alten Objekten, dass die Kerne der Muskelkörperchen in Vermehrung begriffen sind. Der Kern wird grösser und erscheint in der Mitte durch eine Linie in zwei Hälften geteilt, oder es finden sich 2 Kerne in vermehrter homogener Protoplasmazone; auch finden

sich Fasern, wo 3, 4 oder mehr elliptische Kerne mit ihren langen Durchmessern parallel der Faserlänge in einer Reihe hintereinander liegen, oder es ist über eine ziemliche Strecke der Faser eine Kernvermehrung wahrzunehmen; dabei ist in der ganzen Breite der Faser die Querstreifung getrübt und die isotrope Substanz fein gekörnt. Daneben finden sich Fasern, die an dem Wundende die Querstreifung verloren haben; an ihrer Stelle findet sich eine grobe Körnung, wobei die groben Körner häufig reihenweise der Quere nach angeordnet sind. Diese körnig veränderten Faserabschnitte haben in Dicke und Querdurchmesser an Volumen gegenüber den unveränderten Faseranteilen, in welche sie sich ohne Unterbrechung fortsetzen, abgenommen. In diesen Faserabschnitten ist ausserdem die bedeutendste Kernvermehrung zu beobachten. Reihen- und gruppenförmige Anordnung der Kerne findet sich hier in verschiedener Form. Am häufigsten und ausgeprägtesten finden sich die körnig veränderten Faserabschnitte erst mit dem 3. und 4. Tag, obwohl sie schon 48 Stunden nach der Verletzung und auch noch am 6. und 9. Tag hier noch zu sehen sind. Das Sarkolemm ist an den körnig veränderten Abschnitten zugrunde gegangen. Die *Waldeyer*schen Muskelzellschläuche lässt *Gussenbauer* durch Eindringen farbloser Blutzellen in die zerfallenen Massen der kontraktilen Substanz, dort wo der Sarkolemmschlauch zerfallen ist, entstehen. Schon an Präparaten vor der 24. Stunde findet man schollig zerfallene Faserabschnitte, die von farblosen Zellen umlagert sind. Die Bilder, die dadurch zustande kommen, entsprechen den Abbildungen und Beschreibungen der Muskelzellschläuche vollkommen. „Es erscheinen die Muskelzellschläuche als Faserabschnitte, in welchen die schollig zerklüftete oder körnig veränderte kontraktile Substanz von farblosen Zellen umlagert und in der Weise durchsetzt ist, dass diese Zellen in die zwischen den kleineren rundlichen oder eckigen Stücken befindlichen Spalträume eingedrungen sind.“ Die Begrenzung dieser, als ganzes betrachtet, bald zylindrischen, bald spindelförmigen, bald ganz platt erscheinenden schlauchartigen Muskelabschnitte, ist teils durch das teilweise erhaltene Sarkolemma gegeben, teils durch das Protoplasma der an der Oberfläche gelegenen Zellen. Die Mehrzahl der Zellen hält *Gussenbauer* für farblose Blutkörperchen und für Teilungsprodukte derselben; er hält es auch für wahrscheinlich, dass Zellen des Perimysiums internum, speziell vom 3., 4. Tage an, sich an der Konstitution der Zellen beteiligen, da auch sie eine Vermehrung durch Teilung eingehen. Im weiteren Verlauf ihres Wachstums nehmen die Zellen Spindelform an. Neben dem aus dem Blute

stammenden, die Hauptmasse der Zellschläuche konstituierenden Zellen können sich auch Zellen vorfinden, die durch Wucherung der Muskelkerne aus einer noch vorhandenen Muskelzone körnig veränderter kontraktiler Substanz entstanden sind. Also Wucherungen von erhalten gebliebenen Resten der Muskelfasern kommen vor, und es beweisen diese Formen, dass es zu einer Lostrennung von Muskelzellen von den alten Fasern kommen kann, aber die Ursache der Lostrennung ist nicht in der Bildung dieser Zellen selbst, sondern in dem raschen Wachstum derjenigen Zellen zu suchen, welche von aussen in die Muskelfasern eindringen und deren Inhalt teilweise zum Untergang führen.

Es entwickeln sich nun die jungen Muskelfasern im weiteren Verlauf zunächst aus den körnig veränderten Faserabschnitten mit reichlicher Kernwucherung, welche sich in unveränderte Fasern verfolgen lassen, und dann aus ein- und mehrkernigen Muskelzellen und sog. bandförmigen Elementen, welche ebenfalls aus körnig veränderten Faserabschnitten hervorgegangen, durch Zellwucherung von den alten Fasern losgetrennt wurden. In bezug auf den ersten Modus (vom 6. Tag an speziell zu sehen) stimmt also *Gussenbauer* mit *Neumann* überein, wonach alte Muskelfasern in einen einfachen verschmälerten Fortsatz übergehen, der häufig mit etwas breiterem Ende in das zellenreiche Narbengewebe hineinragt, oder wonach von alten Fasern mehrere verschieden geformte Fortsätze abgehen, welche bald spindelförmig gegen die Narbe sich verschmälern, oder nach wiederholten Anschwellungen kolbenförmig in der Narbe enden. Ausserdem gibt es Fasern, welche in Fortsätze mit gabliger Teilung übergehen. Die Fortsätze sind bald homogen, bald fein granuliert; der Übergang in die deutlich regelmässige Querstreifung wird durch eine etwas stärkere Körnung vermittelt, wobei die Körner meist der Quere nach in den Fortsätzen gestellt sind, so dass sie den Beginn der Querstreifung andeuten. In diese Fortsätze sind stellenweise ovale, reihenweise angeordnete oder in Gruppen verteilte und dann verschieden geformte Kerne eingelagert. In älteren Narben zeigen dann die jungen Muskelfasern schon deutliche Querstreifung und deutlich scharfe Begrenzung durch ein äusserst zartes Sarkolemma; es entsteht das Sarkolemma nach *Gussenbauer* durch direkte Umwandlung der Grenzschicht der quergestreiften Substanz (vielleicht nach Art einer Cuticularbildung). In der Deutung dieser von den alten Fasern abgehenden jungen Muskelfasern als terminale und laterale Knospenbildung weicht *Gussenbauer* von *Neumann* ab; es wachsen die Muskelfasern nicht etwa nach Art

von Pflanzenknospen aus den alten Fasern hervor; das Bildungsmaterial derselben ist in seiner ersten Anlage vielmehr in den körnig veränderten Abschnitten der alten Fasern gegeben, welche sich durch die bei der Entzündung eintretenden Veränderungen zu einer Protoplasmamasse umwandeln, und wegen der zahlreichen, durch Teilung aus den alten Muskelkernen hervorgegangenen Kernen als vielkernige Zellen aufgefasst werden können, welche mit den alten Fasern in Verbindung stehen. Je nachdem durch die erste Abgrenzung ein- oder mehrkernige Spindelzellen oder sog. bandartige Elemente gebildet werden, ist die Form verschieden. Neubildung von Muskelfasern durch Verwachsungen von Muskelzellen (*Hofmann*) kommt nicht vor. *Hofmanns* aus Verwachsung von Muskelzellen entstandene bandartige Elemente und Muskelplatten sind nichts anderes als umgewandelte Abschnitte alter Fasern mit reichlicher Kernwucherung, in welchen es zu einer Abgrenzung von Spindelzellen gar nicht gekommen ist. Die Formen mit den verschiedenen Ausläufern erklären sich dadurch, dass die körnig veränderten Faserabschnitte durch die Zellenwucherung im Perimysium int. an ihrer Peripherie nach Verlust des Sarkolemmas Formveränderungen eingehen, indem sie teilweise an der Peripherie Resorption erleiden, andererseits aber auch von der Zellwucherung durchwachsen werden.

Die Veränderungen im Perimysium int. bestehen (schon wenige Stunden nach dem Eingriff) im Auftreten von farblosen weissen Blutkörperchen, welche sich rasch vermehren; auch die Zellen des Bindegewebes, der Kapillaren, der Nervenscheiden wuchern; so entsteht eine Art Keimgewebe, die Bindegewebszellen werden zu Bindegewebsfasern, welche die Muskelfasern in den alten Narben umspinnen. Ein Hervorgehen von jungen Muskelfasern aus den Zellen des Perimysiums internum kommt nicht vor; die neugebildeten Muskelfasern leiten sich einzig und allein von den Muskelkörperchen der alten Fasern ab; die definitive Muskelnarbe besteht der Hauptsache nach aus faserigem Bindegewebe.

Das aus den Untersuchungen *Gussenbauers* für die Regeneration des Muskelgewebes Wichtige ist also, dass die Kerne der Muskelkörperchen sich durch Teilung innerhalb einer gemeinsamen Protoplasmamasse (endogen) vermehren, welche, durch Umwandlung der kontraktilen Substanz hervorgegangen, mit den alten Fasern in unmittelbaren Zusammenhang steht und durch die weitere Entwicklung (Abgrenzung mehrkerniger Spindelzellen und Auswachsen derselben) *Neumanns* terminale und laterale Muskelknospen bildet; es

kann aber auch ein Teil dieser Protoplasmamasse durch die in das Perimysium internum infiltrierten Zellen aus dem Zusammenhang mit den alten Fasern abgedrängt werden und sich in Form von Spindelzellen nach dem Typus der embryonalen Bildung isoliert entwickeln.

Wagener (21) beschreibt bei Typhusmuskeln die von *Zenker* beobachteten Formen des Zerfalls der Fasern als körnige und wachsartige Entartung; daneben findet sich Auftreten von queren knopflochförmigen und spindelförmigen Lücken, mit klarer Flüssigkeit gefüllt, innerhalb der Substanz der Fasern. Als reaktive Erscheinungen sah *Wagener* die *Waldeyer*schen Muskelzellschläuche und die starke Zellwucherung des Perimysiums int. Die Unterscheidung von gewucherten Bindegewebszellen und Muskelzellen ist in einem gewissen Stadium unmöglich. Die Wachspfröpfe unterliegen einem körnigen Zerfall; der im Mittelpunkt derselben beginnt; auf wachsartige und körnige Entartung folgt eine Verflüssigung des Sarkolemminhalts. Die Regeneration geht von den unter dem Sarkolemm liegenden Kernen aus, das Sarkolemm erscheint verdickt und unter ihm lässt sich eine feine Längstreifung nachweisen, die man auf eine Neubildung von Muskelfibrillen beziehen kann. Die von *Neumann* als Knospen beschriebenen Bildungen sind keine Knospen, sondern sekundär wieder mit den alten Fasern in Verbindung, getretene erhaltene mit gewucherten Kernen erfüllte Reste der früheren, teilweise zerfallenen kontraktilen Substanz. Das Sarkolemm lässt *Wagener* wie *Waldeyer* aus dem Protoplasma des Perimysiums hervorgehen; es ist nur eine fest gewordene Schicht desselben.

Demarquai (22) studierte die Regeneration an subkutanen Muskelwunden des Kaninchens. Er nimmt wieder den von deutschen Autoren aus dieser Zeit allgemein verlassenen Standpunkt ein, dass die eigentliche Muskelsubstanz sich bei der Regeneration nicht beteiligt. Der gesetzte Defekt wird ausgefüllt durch ein „tissu fibroplastique“, das zwar bei der Betrachtung mit blossem Auge wie Muskelgewebe aussieht, aber das schliesslich eine fibröse Narbe bildet. Der schliessliche Effekt der Verletzung ist, dass „la réparation a fait d'un muscle ordinaire un muscle digastrique“. Im einzelnen beschreibt er die Verhältnisse so, dass der durch die Wunde gesetzte Vförmige Defekt mit Blut gefüllt wird. Dann stellt sich eine Reaktion vom Bindegewebe der Haut, der Faszie und des intermuskulären Bindegewebes ein, es bilden sich durch Wucherung des Bindegewebes junge, erst rundliche, dann spindelförmige Zellen. Die durch den Schnitt betroffenen Muskelfasern degenerieren in Form körniger und wachs-

artiger Degeneration, zerfallen in Trümmer und Bröckel. An einigen sieht man eine Verdickung des Sarkolemms und eine Vermehrung der ihm anliegenden Kerne der Fasern. Schliesslich resultiert ein zellreiches, an Spindelzellen reiches Gewebe, das die Muskelstümpfe einhüllt und in eine bindegewebige Narbe übergeht. Das eigentliche Muskelgewebe zeigt weiter keine regenerative Tätigkeit und nimmt nicht an der Bildung der Narbe teil.

Luedekings (23) Untersuchungen über die Regeneration der quergestreiften Muskelfasern wurden an Fröschen, weissen Mäusen und Meerschweinchen vorgenommen; Querinzisionen in die Muskulatur wurden angelegt; bei Fröschen wurden eiternde Wunden durch Durchziehen eines Fadens durch die Muskeln erzielt; ferner dienten abgeschnittene Schwänze und Extremitäten von Kaulquappen zur Beobachtung.

Bezüglich der ersten Veränderungen nach dem Trauma stimmen die Beobachtungen *Luedekings* mit den bisherigen überein. An den Muskelfasern findet sich die charakteristische feinkörnige Trübung bei intakter Querstreifung, das glasige Aussehen der zerklüfteten, scholligen Partien bei meist erhaltener Querstreifung (wachsartige Degeneration), die Fältelung und Einschnürung des Sarkolemms etc.

Die Wucherung der Muskelkerne ist schon am dritten Tage in allen verletzten Bündeln bei der weissen Maus sichtbar (beim Frosch später; hier treten überhaupt die Wucherungserscheinungen später auf). Die Kernwucherungen erfüllen zunächst die körnig getrübten Partien der Fasern, besonders gegen die Schnittenden sich zu grösseren Aggregaten sammelnd. Die gewucherten Muskelkörperchen stellen nur nackte Kerne dar (*Neumann*); ein protoplasmatischer Hof kommt ihnen nicht zu. Teilweise gibt *Luedeking* der Beobachtung *Gussenbauers*, wonach Muskelzellschläuche durch Eindringen farbloser Blutkörperchen in zerfallene kontraktile Substanz zustande kommen, recht; daneben gibt es aber noch eine andere Kategorie von Muskelzellenschläuchen, wo die Anwesenheit von Eiterkörperchen ein seltenes Vorkommen ist, wie denn auch Gewebstrümmer nicht vorhanden sind; es sind dies durch intaktes Sarkolemm begrenzte Schläuche mit dichtgedrängter Muskelkörperchenwucherung erfüllt; bei ganz gutem Gang der Heilung sind solche Schläuche selten; bei Eiterung sind sie vorhanden und zeigen fettige Degeneration. Bei der Maus finden sich schon am 5. Tage Muskelknospen, am 10. Tage sind dieselben erheblich gross. Dieselben sind gegen die alten Fasern oft abgesetzt durch eine Einschnürung des zerrissenen Sarkolemmas, in jedem Fall

aber zeichnet sich die junge Knospe durch ihre homogene Beschaffenheit von der körnigen Muskelpartie aus. Das homogene Aussehen behält das Ende des auswachsenden Fortsatzes, der knospende Teil, bis der ganze Heilungsprozess abgeschlossen ist. Die neuen Auswüchse zeigen zunächst der alten Faser erst eine diffuse Körnung, die gegen das Ende des Triebes zarter und zarter wird. Die Muskelkernwucherung, die in dem alten Muskel und dem Fortsatz Platz greift, erstreckt sich nie in die äusseren, homogenen blassen Fortsätze, die in häufig dichotomischer Teilung von dem Fortsatze ausgehen. Erst mit dem vorrückenden Wachstum schreitet die Proliferation auch nach hier vor, die Enden bleiben aber stets frei. Gerade hierin sieht *Luedeking* gegen *Gussenbauer* eine Begründung der *Neumann*schen Auffassung einer protoplasmatischen Knospung. Die bandartigen Elemente, die nach *Gussenbauer* sich diskontinuierlich nach Trennung durch Zellwucherung von der alten Faser zu jungen Muskelfasern umbilden, hält er für nichts prinzipiell von den Knospen Verschiedenes; es handelt sich hier um „lebendige Ableger“ der alten Fasern. Die verästelten Formen der Fortsätze lässt *Luedeking* nur teilweise auf Zerspaltung der früher einfachen, des Sarkolemms verlustig gegangenen Primitivbündel durch wachsendes Perimysialgewebe, wie dies *Neumann* tut — zustande kommen; teilweise ist die Abspaltung der Protoplasmaknospen bedingt durch ein atypisches Wachstum, das seinerseits in einer Anpassung an die gebotenen Terrainverhältnisse seinen Grund hat. Wo der mindere Widerstand besteht, wächst die Faser in das Granulationsgewebe hinein. Die Querstreifung tritt in den neuen Fortsätzen erst in den älteren, der alten Faser zunächst liegenden Partie auf; dieselbe ist anfänglich sehr zart und zeigt einen beträchtlicheren Abstand der Streifen als in der alten Faser.

Im Perimysium wuchern alle Elemente; speziell hebt *Luedeking* ein starkes aktives Verhalten der Kapillarwände hervor. Das Resultat der Untersuchungen *Luedekings* ist daher, dass bei der rekonstituierenden Muskelregeneration nach Trauma die Wiederherstellung von seiten der quergestreiften Faser selbst geschieht und zwar in dem von *Neumann* zuerst beschriebenen Modus der Knospenbildung, des Auswachsens somit der verletzten Faser. Die begleitende Wucherung der zelligen Gebilde des Perimysiums int. findet ihren Ausgang in Konstituierung eines narbigen Bindegewebes, in dem die neuen ausgewachsenen Fasern liegen.

Kraske (24) studierte die Regeneration der quergestreiften Muskelfasern an Kaninchen, denen er teils Querinzisionen in die

Muskulatur verschiedener Körperregionen machte, teils Muskelstellen durch Injektion von konzentrierter Karbolglyzerinlösung verätzte, teils Muskeln temporärer Konstriktion unterwarf. Am schönsten und reinsten konnte er die Regenerationsvorgänge an den mit Karbolsäure geätzten Muskeln beobachten. Hier beschränkte sich die Auswanderung weisser Blutkörperchen auf ein sehr geringes Mass, und es kamen so die reaktiven Prozesse im Muskelgewebe selbst fast vollkommen ungetrübt zur Anschauung. Sehr bald nach Applikation des Reizes, der eine mehr weniger grosse Zerstörung des Muskelgewebes in Zerfallsbrei mit aus lädierten Gefässen stammenden Blutmassen verursacht, beginnt die Reaktion des angrenzenden Gewebes. Zunächst erfolgt eine Auswanderung weisser Blutkörperchen; diese dringen zwischen die einzelnen Muskelfasern hinein, am dichtesten genau an der Grenze des Schorfes und nehmen auch in die peripheren Teile derselben zwischen die einzelnen Muskelfaserschollen ihren Weg. Die Auswanderung der Blutkörperchen scheint mit dem Ablauf des 1. Tages ihr Maximum erreicht zu haben. Schon nach 24 Stunden fällt eine Wucherung der Muskelkerne in die Augen. Die Kerne werden langgestreckter, 2 bis 3 deutlich sich markierende Kernkörperchen treten auf und rücken dann auseinander. Zwischen ihnen findet eine Einschnürung des Kernes statt. Schliesslich liegen 2, 3 oder mehr Kerne in einer Reihe nebeneinander. Gewöhnlich tritt die Wucherung der Kerne nicht in den dem Ätzschorf zunächst liegenden anscheinend intakten Fasern auf, vielmehr scheinen diese zu einer reaktiven Tätigkeit unfähig zu sein. Die Wucherung der Muskelkerne schreitet immer weiter fort. Die semmelzeilenförmigen Reihen werden länger, nach 3 bis 4 Tagen trifft man nicht selten Ketten, die aus 10 und noch mehr mit ihrer Längsrichtung der Längsachse der Fasern parallel gelagerten Kernen bestehen; daneben erfolgt auch eine Vermehrung in unregelmässigerer Weise. Die Kerne liegen dann in ungeordneten, verschieden grossen Haufen und Gruppen beisammen. Allmählich rücken die Kerne auseinander, nehmen ovale Gestalt an, die Anordnung in einzelnen Reihen und Gruppen verschwindet; die Kerne liegen in wirrem Durcheinander über die ganze Faser hin verbreitet. Dabei wird die Querstreifung der Fasern undeutlich; es findet sich eine Längsstreifung oder ein mehr körniges Aussehen der Faser. Es entsteht dann um jeden einzelnen Kern ein stark granulierter Hof, der sich meist spindelförmig in der Längsrichtung des Kernes zu beiden Seiten ausbreitet. Die Kerne mit ihrem Plasmahof haben nun das Aussehen und auch die Dignität von Zellen erhalten, und es stellt

sich zu der Zeit (5.—6. Tag), wo diese Zellen über die ganze Muskelfaser verbreitet sind, die Muskelfaser in Form des *Waldeyer*schen Muskelzellenschlauches dar. Auch bei Verwundungen und Konstriktionen des Muskelgewebes treten dieselben Veränderungen auf; nur ist zu bemerken, dass es nur ein Bruchteil der Faser ist, welcher sich an der Reaktion beteiligt. Eine mehr oder weniger grosse Anzahl ist durch den Eingriff vollständig zugrunde gegangen, oder die Fasern sind in ihren vitalen Eigenschaften sehr schwer geschädigt, dass sie erst nach einiger Zeit wieder zur reaktiven Tätigkeit fähig werden. So ist zu erklären, dass man in verschiedenen Abschnitten der Faser oft eine verschieden weit fortgeschrittene Entwickelung der Muskelzellen antrifft, und dass es hier länger dauern kann, bis die Muskelzellenschläuche fertig sind. Von Bedeutung für die spärlichere und langsamere Proliferation der Muskelelemente ist dann speziell die Intensität der sich abspielenden entzündlichen Erscheinungen und die Massenhaftigkeit des entzündlichen Infiltrats. Je geringer die entzündlichen Prozesse, Auswanderung weisser Blutkörperchen, Wucherung der fixen Zellen des Perimysiums sind, desto stärker sind die regeneratorischen Erscheinungen von seiten des Muskelgewebes ausgesprochen und umgekehrt.

Bald lässt sich an den Muskelzellenschläuchen das Sarkolemm nicht mehr nachweisen. Wie das Sarkolemm zugrunde geht, darüber vermag *Kraske* keine Angaben zu machen. Es findet sich dann eine Anfüllung der Muskelinterstitien mit Zellenmassen, die aus Muskelzellen bestehen. Auch den Zeitpunkt, wann das Sarkolemm zugrunde geht, vermag *Kraske* nicht festzustellen. Sicher scheint ihm zu sein, dass an einem guten Teil der Muskelfasern, noch ehe die Gesamtmasse der kontraktillen Substanz sich um die wuchernden Kerne herum in protoplasmatische Umhüllungen umgewandelt hat, nichts mehr von einer Sarkolemmmembran zu entdecken ist. Die Muskelzellen isolieren sich durch Abspaltung der Muskelkerne mit dem sie umgebenden protoplasmatischen Hof von der Hauptmasse der Faser, und zwar geht diese Abspaltung als aktiver Prozess vor sich und wird nicht durch von aussen gegen die Muskelfaser andringenden Zellen, speziell weisser Blutkörperchen, wie das *Gussenbauer* (20) angibt, bewirkt. Je mehr sich von einer Muskelfaser, deren Kerne in energische Wucherung geraten sind, an der Peripherie nach und nach junge Muskelzellen abspalten, desto schmäler wird die Muskelfaser. Die Reste der alten Faser sind feingekörnt oder längsgestreift. Erfolgt die Abspaltung der jungen Muskelzellen nicht gleichmässig in

der ganzen peripheren Zone, sondern geht sie in unregelmässiger Weise, vielleicht an den beiden Enden lebhafter wie an der Peripherie und hier wieder an einzelnen Stellen energischer, als an anderen, vor sich, so entstehen riesenzellenartige Bildungen, in denen die Kerne durch das ganze Protoplasma zerstreut liegen. Die Substanz ist auch hier wieder von körnigem und streifigem Aussehen. Es sind diese Gebilde, von denen sich wieder einzelne Muskelzellen abtrennen, die „bandförmigen Elemente", „kernreichen Platten", „Muskelplatten" der Autoren. Sie sind also nach *Kraske* nicht als junge Formen sich umbildender Muskelfasern, sondern als Reste alter Fasern aufzufassen und zerspalten sich im Laufe der Entwicklung ebenfalls in Muskelzellen. Je längere Zeit nach der Applikation des Reizes, der eine Regeneration der Muskelfaser hervorrufen sollte, verstrichen ist, desto seltener und spärlicher werden sie angetroffen. Auch die „*Neumann*schen Muskelknospen" hält *Kraske* für Überbleibsel alter Fasern, die sich noch weiter in einzelne Muskelzellen zerspalten, nicht wie *Neumann* für wirkliche Auswüchse der Fasern, die wie die Knospen der Pflanze aus den alten Fasern hervorsprossen. Je weiter die Entwickelung fortschreitet, desto kleiner und seltener werden die Knospen, desto zahlreicher treten die Muskelzellen auf. Auch durch Spaltbildungen, die in longitudinaler Richtung der Faser auftreten und die ganze Länge der Faser durchsetzen, durch longitudinale Zerspaltung, die sich *Kraske* durch eine Verflüssigung der die Sarkofibrillen zusammenhaltenden Kittsubstanz zustande gekommen denkt, kann es zur Bildung bandförmiger Elemente kommen, und auf diesen Ursprung lassen sich diejenigen Bänder zurückführen, bei denen die Konturen nicht unregelmässig sägeförmig sind, sondern parallel miteinander verlaufen. Die longitudinale Zerklüftung kommt jedoch nicht, wie *Neumann* angibt, durch das gegen die Muskelfasern vorwuchernde und eindringende Gewebe des Perimysiums zustande, sondern der Prozess vollzieht sich innerhalb der Muskelsubstanz selbst (wohl infolge der Verflüssigung des Querbindemittels). In die Spalten wuchert erst sekundär das Bindegewebe hinein.

Das Wesentliche ist also an dem Reaktionsprozess, in welchem quergestreifte Muskelfasern auf bestimmte Reize hin eintreten, dass die kontraktile Substanz in junge zellige Elemente übergeht, deren Kerne Abkömmlinge der alten Muskelkerne sind, deren Protoplasma durch eine Umwandlung der alten Muskelsubstanz gebildet wird. Unter Bildung von Muskelzellenschläuchen, von bandförmigen Elementen, Knospenformen, werden die alten Fasern durch junge, zellige Elemente

„Muskelzellen“ substituiert. Der Regenerationsprozess gestaltet sich dann folgendermassen weiter: Am 7. bis 10. Tage finden die Muskelzellen sich reichlich. Sie haben spindelförmige Gestalt, daneben kommen auch rundliche oder eckig begrenzte Zellen vor; selten kommen zwei Kerne oder gar mehr in einer Zelle vor. Die Zellen sind dann durch Konfluenz der Protoplasmahöfe mehrerer Kerne der alten Faser entstanden und haben sich vereinigt als einzige mehrkernige Zelle abgespalten. *Kraske* gibt als Unterscheidungsmerkmal dieser Zellen von den wuchernden Bindegewebszellen an die Kernbeschaffenheit und weiter, dass sich spindelförmige Bindegewebszellen ausserdem durch ihr spärliches Protoplasma kenntlich machen. Die Spindeln wachsen dann in die Länge und liegen parallel nebeneinander. Am Ende der dritten Woche zeigen die spindelförmigen Elemente die ersten Anfänge der Querstreifung. Die Kerne haben sich mehr und mehr gestreckt. Teilungen der Kerne sind sichtbar, auch Spindeln mit zwei Kernen sieht man. Die Querstreifung scheint zu entstehen, indem sich die Granula des Protoplasmas in Querreihen aufstellen; manchmal treten die Querreihen zuerst an den spitzen Enden der Spindeln auf; bisweilen bemerkt man sie zuerst in der Nähe des Kernes, oder wenn schon eine Vermehrung stattgefunden hat, zwischen den Kernen. Ende der vierten Woche haben die Spindeln eine ansehnliche Grösse erlangt; die Querstreifung erstreckt sich über die ganze Länge der Fasern, die Kerne haben sich stark vermehrt und gleichmässig über die ganze Faser verteilt. Aus der Mitte sind sie an die Peripherie gerückt und nehmen nun eine alternierende Stellung ein. Die jungen Kerne sind sehr viel kleiner als die grossen bläschenförmigen vor Beginn der Querstreifung waren, sind schmal gestreckt, ähnlich den normalen Muskelkernen. Zu der Zeit, wo die Kerne an die Peripherie gerückt sind, hat sich auch ein Sarkolemm gebildet. Über die Herkunft und Entstehung kann *Kraske* nichts aussagen. Er meint, dass er seine Existenz nie habe nachweisen können, so lange sich die Kerne noch in der Substanz der Faser befinden, und da er den Sarkolemmschlauch dann deutlich zu sehen geglaubt hat, wenn dieselben sich an die Peripherie begeben hatten, die Bildung des Sarkolemms stehe zu den Kernen der neuen Muskelfaser in irgend welcher Beziehung. Es streckt sich dann jede einzelne Spindel noch mehr in die Länge, wird breiter, die Querstreifung wird kräftiger. Wesentlich ist, dass jede einzelne Spindel zu einer Muskelfaser auswächst. Die vollkommene Ausbildung der jungen Muskelfasern lässt *Kraske* nach 5—6 Wochen vollendet sein

(bei geätzten Muskeln). Zu dieser Zeit hat er keinen Unterschied der neuen von den normalen Muskelfasern mehr auffinden können. Vielleicht waren einzelne der jungen Fasern nur etwas schmäler als es alte zu sein pflegen.

Das Wesentliche der Untersuchungen *Kraskes* ist kurz zusammengefasst:

Die Neubildung der jungen Muskelfaser geht ausschliesslich von den alten Muskelelementen aus. Vermehrung der Kerne, Gruppierung des veränderten Protoplasmas der kontraktilen Substanz um dieselben; Abspaltung der Kerne mit der protoplasmatischen Umhüllung als „Muskelzellen" von der Substanz der Faser, Auswachsen der einzelnen meist spindelförmigen Muskelzellen zu jungen quergestreiften Muskelfasern sind die wesentlichsten Phasen des Regenerationsprozesses. Jede einzelne Muskelzelle bildet sich zu einer Muskelfaser aus — ein Zusammenwachsen mehrerer findet nicht statt. Die sogenannten „bandförmigen Elemente", „kernreichen Platten", „Muskelknospen" sind nicht Entwicklungsstadien junger Muskelelemente im Sinne der Autoren, sondern stellen Teile alter Fasern dar, die durch Abspaltung von Muskelzellen und longitudinale Zerklüftung der alten Protoplasmabündel in ihrer Form verändert sind. Sie gehen eine weitere Zerspaltung in Muskelzellen, d. h. in diejenigen Elemente ein, welche einzig und allein als die jugendlichen Formen der Muskelfaser zu betrachten sind.

Heidelberg (25) experimentierte an Kaninchen in der Absicht, das feinere Verhalten des Muskels und insbesondere das seiner Kerne bei und nach temporären Zirkulationsunterbrechungen zu untersuchen. Nach Umschnürung der Extremitäten mit einem Gummischlauch beobachtete er als Regenerationserscheinungen in den Muskelfasern massenhaft Kerne, die in langen Reihen beieinander lagen und hie und da kleinere Haufen bildeten. Im weiteren Verlauf (nach 6, 7, 8, 9 Tagen) fand er die Fasern immer weniger deutlich quer gestreift, immer relativ kernreicher; dann fand er auch exquisite Bilder *Waldeyer*scher Muskelzellschläuche. *Heidelberg* ist geneigt, ohne es sicher beweisen zu können, die Neubildung von Muskelfasern aus diesen Zellen anzunehmen.

Eine von den bisherigen Untersuchern durchaus abweichende Anschauung über die Genese der jungen Muskelfasern vertreten die Untersuchungen von *Erbkam* (26). Bei Kaninchen, denen er nach dem Vorgang von *Heidelberg* durch Umschnürung der Extremität mit einem Gummischlauch Quetschungen der Muskulatur verursachte,

beobachtete er neben dem Zerfall der Muskelfasern ein reichliches Auftreten von Wanderzellen im Perimysium int. und Eindringen der Wanderzellen in die Sarkolemmschläuche der zerfallenden Fasern. Auf diese Weise lässt *Erbkam* in Analogie mit den *Waldeyer*schen Muskelzellschläuchen Wanderzellschläuche entstehen. Nachdem die Wanderzellen in die Muskelzellschläuche eingedrungen sind, zerstören sie zunächst den kontraktilen Inhalt, der an sich schon durch die Zirkulationsunterbrechung einer Degeneration anheimgefallen ist, und nehmen ihn als grobkörnige Masse in sich auf, oder derselbe lagert sich dem Protoplasma der Zellen an und verschmilzt mit ihm. Durch die Aufnahme des veränderten Muskelinhalts werden die Zellen ausserordentlich gross, fast wie Epithelien. Sie nehmen längsovale, spindelförmige, zackige Gestalt an, während sie sich immer in der Längsrichtung der früheren Muskelfasern lagern. Dann folgt die Verschmelzung der so gebildeten Spindelzellen, eine hinter der anderen, zu schmalen Bändern, in denen anfangs so viele Kerne vorhanden zu sein scheinen, als Zellen sie gebildet haben. Später findet unter Wucherung der Kerne eine Vermehrung in den so gebildeten jungen Fasern statt. Als weiterer Modus der Neubildung findet sich ein Spaltungsprozess der alten Fasern; durch diesen Spaltungsprozess, der teils durch die degenerativen Vorgänge in der Muskulatur selbst, teils durch die Wanderzellen bedingt wird, welche in die Spalten eindringen und sie vergrössern, werden nun neue Fasern gebildet. Kernbildung in diesen Fasern tritt nach *Erbkam* wahrscheinlich durch Einwanderung von Wanderzellen ein.

Rachmaninow (27) experimentierte an Kaninchen und nahm an ihnen Gummischlauchumschnürungen vor, welche er 6—10 Stunden liegen liess. Die Regeneration der quergestreiften Muskulatur erfolgt nach ihm, ähnlich wie die der Nerven, durch Auswachsen der alten Fasern ohne Vermittelung von „Muskelzellen, Muskelplatten, Muskelzellschläuchen“, welche letztere mit Wanderzellen gefüllte Sarkolemmschläuche sind. Er schliesst sich der Meinung *Erbkams* (26) an, dass die Regeneration der Muskulatur bedingt wird durch die Einwanderung von Leukozyten.

Auch die Untersuchungen von *Sokolow* (28) schliessen sich an die Ausführungen von *Rachmaninow* (27) in gewisser Beziehung an, obgleich er doch eine Beteiligung proliferierender Muskelkerne, welche Zellen repräsentieren, annimmt. Die Kerne rücken nach ihm in Reihen aneinander, weiterhin bei der Bildung quergestreifter Sub-

stanz zwischen den Kernen entfernen sich letztere voneinander [zit. nach *Fraisse* (32)].

Perroncito (29) machte Versuche an verschiedenen Tieren, hauptsächlich um zu konstatieren, ob Muskelwunden mit oder ohne Bindegewebsnarben heilen; er schildert den Vorgang so, dass an den alten Muskelfasern dünne Fortsätze auswachsen, die sich schliesslich von beiden Seiten vereinigen; dabei legt er auf die wuchernden Muskelkörperchen Gewicht, während er den Leukozyten keine Bedeutung zuschreibt. Bei der Heilung der Wunde findet er gewöhnlich Bindegewebe mehr oder weniger beteiligt, entweder als reines Bindegewebe oder als Fettgewebe; doch nimmt er auch eine schliessliche Heilung ohne solches an, entweder dadurch, dass die jungen Muskelfasern sich ineinanderschieben wie die Finger von gefalteten Händen oder so, dass die durchschnittenen Muskelfasern so nahe aneinander zu liegen kommen, dass sie ohne zwischenliegendes Bindegewebe zusammenheilen [zit. nach *Steudel* (35)].

Bremers (30) Angaben beziehen sich auf die postembryonale Neubildung der quergestreiften Muskelfaser beim Frosch; sie sollen jedoch, wie er angibt, für die quergestreiften Muskelfasern aller Wirbeltiere Gültigkeit haben. Bei Neubildungen von Muskelfasern tritt in den Muskelkörperchen um die Kerne herum eine Vermehrung des Protoplasma ein; auch die Kerne werden grösser, besonders länger. Sie teilen sich in der Mitte, rücken auseinander, und Protoplasma füllt die Lücke. Durch fortgesetzte Teilung der Kerne und entsprechende Vermehrung des Protoplasmas, wobei eine Einschnürung des letzteren zwischen je 2 Kernen stattfindet, wird eine Kette von Spindelzellen hergestellt, welche nunmehr den Raum zwischen den ursprünglichen Muskelkörperchen ausfüllt. Diese Wucherung der Muskelkörperchen ist auf Kosten der kontraktilen Substanz bis zu einer gewissen Tiefe und Breite vor sich gegangen, durch Einschmelzung derselben und, wie *Bremer* glaubt, durch Rückverwandlung derselben in Protoplasma. Es sieht nun so aus, als ob die Einschnürungen des Protoplasmas und die dadurch bedingte Spindelform der jungen Muskelkörperchen nur der vorbereitende Schritt zu einer völligen Lostrennung der einzelnen Körperchen voneinander sei. Dies geschieht aber nicht, im Gegenteil, die Vertiefungen an den Einschnürungsstellen werden mit Protoplasma ausgefüllt, und statt einer Kette von zusammenhängenden Spindelzellen hat man nun einen soliden, ziemlich gleichmässig dicken Strang vor sich, bestehend aus einer homogenen Masse, in welcher in regelmässigem

Abstand die Muskelkerne eingelagert sind. Nun beginnt an der Peripherie des Protoplasmastranges die Differenzierung des kontraktilen Gewebes. Längs- und Querstreifungen treten auf, die Kerne rücken immer weiter auseinander, die Faser wächst in die Länge, die Kerne bleiben noch eine Zeit lang durch Protoplasmafäden untereinander verbunden. Das Sarkolemm der Muskelfaser ist ein Ausscheidungsprodukt der Muskelzellen und ist strukturlos.

Bergkammer (31) beobachtete nach Umschnürungen an den Extremitäten von Kaninchen nach dem Vorgange von *Heidelberg* (25) zunächst wieder degenerative Prozesse an den Muskelfasern, Schwund der Kerne der Faser, Unregelmässigwerden der Querstreifung, körnigen und scholligen Zerfall der kontraktilen Substanz, daneben Wucherung der Kerne und Bildung von Muskelzellschläuchen; Infiltration des Perimysiums mit Wanderzellen. Die Umbildung der Muskelkerne zu Muskelzellen geschieht dadurch, dass sie sich mit einem aus der körnig veränderten oder homogen gewordenen Muskelsubstanz stammenden Protoplasmahof umgeben. Die gewucherten Muskelzellen enthalten einen oder mehrere Kerne; auch riesenzellenartige Gebilde kommen vor, auch kernreiche Bänder, längsgestreift mit vielen Kernen, in Semmelzeilen oder zu Haufen vereinigt, finden sich. Sie sind Reste alter Fasern und zeigen oft Neigung zum Zerspalten in der Längsrichtung. Die Bänder endigen gegen den oberen Rand der Umschnürungsstelle zu oft in Kolben, welche aus körnigem Protoplasma bestehend, stets Anhäufungen von Kernen zeigen. An vielen Bändern sieht man wie sich deutlich Spindelzellen abspalten; auch finden sich (vom 15. Tag an nach Lösung der Ligaturen) im Gebiete der kernreichen Bänder oft Klumpen von gelbbraunem, grobkörnigem Farbstoff abgelagert. Die Muskelzellen verfallen, nachdem sie sich abgeschnürt haben, einer körnigen oder Pigment-Degeneration. Ihre Bildung gehört also nach *Bergkammer* in das Gebiet der atrophischen Wucherungen. Es resultiert nach Umschnürung der Muskeln keine Neubildung spezifischer Elemente von ihnen aus. Es liegt dies in der durch die Umschnürung bewirkten Läsion der Muskelnerven und -gefässe, die so gewaltig ist, dass keine Regeneration erfolgt, vielmehr eine chronische Entzündung mit Ausgang in Narbenbildung und Atrophie der spezifischen Gewebselemente. Auch beim Typhus abdominalis konnte *Bergkammer* nicht beobachten, dass sich aus den gewucherten Muskelzellen und kernreichen Bändern, die auch hier Reste alter Fasern darstellen, neue Fasern bilden. Auch hier findet keine muskuläre Regeneration statt. Der Schlusseffekt ist bei

Muskelrupturen keine muskuläre Narbe, sondern eine bindegewebige — eine Inscriptio tendinea.

Fraisse (32) untersuchte die Regeneration der quergestreiften Muskulatur bei Amphibien und Reptilien, und zwar standen ihm als Versuchstiere die verschiedensten Arten geschwänzter und anurer Amphibien zur Verfügung, von Reptilien, Eidechsen, Gecko und Blindschleiche. Zum Studium der Regeneration wurden den Tieren die Schwänze oder Extremitäten abgeschnitten und das regenerierte Stück zu verschiedenen Perioden untersucht.

Zunächst erwähnt *Fraisse* interessante Unterschiede in dem histologischen Bild der Amphibien- und Reptilienmuskeln; bei Reptilien ist die Querstreifung sehr deutlich ausgeprägt; die Muskelfasern lassen sich sehr leicht in Längsfibrillen zerlegen, die Muskelkerne liegen nicht wie bei den Amphibien in der Peripherie der Fasern, sondern sie sind mitten in der kontraktilen Substanz eingebettet; das Sarkolemma ist von ausserordentlicher Zartheit, den jungen Muskelfasern fehlt das Sarkolemma vollkommen. Dagegen ist ihre Substanz deutlich in eine kontraktile Rindenschicht, welche als Ausdruck der schon bestehenden Längsfibrillierung eine feine Punktierung und Strichelung zeigt, und in eine protoplasmatische Markschicht geordnet, welche die Kerne enthält. Die Regeneration der Muskelfasern und die Bildung der neuen Elemente beschreibt *Fraisse* folgendermassen:

Verliert eine Eidechse oder ein Gecko auf normale Weise seinen Schwanz d. h. wird er derselben durch Druck oder Zug ausgerissen, so steht ein ganzer Kranz von zugespitzten Muskelbündeln über die Wundfläche vor, zwischen denen eben so viele Vertiefungen ebenfalls konischer Natur sichtbar werden.

Dies ist begründet durch die eigentümliche Anordnung der Schwanzmuskulatur dieser Tiere, indem auch beim normalen Schwanze nicht alle Muskelbündel sich an die Skelettteile anhaften, sondern viele ineinander geschachtelt liegen, so dass die Spitzen der vorderen Muskelsegmente in den hinteren Segmenten eingebettet erscheinen. Bei einem mit der Schere oder einem scharfen Messer geführten Schnitt bekommt man naturgemäss auch eine glatte Schnittfläche durch die Muskulatur. Aber diese Art der Verstümmelung wird in der freien Natur selten vorkommen, so dass die hierdurch hervorgerufenen Regenerationserscheinungen gewissermassen als anormal zu betrachten sind.

Ist der Schwanz einer Lacerta nun auf die erwähnte Weise ausgerissen, so vertrocknen die hervorstehenden Muskelbündel sehr schnell und bilden mit dem geronnenen Blut und abgestossenen Bindegewebszellen bald einen mehr oder minder dicken Schorf. Längere Zeit jedoch sieht man die kegelförmigen Spitzen noch durch diesen hervorragen, bis sie endlich ganz vertrocknen und völlig in den Schorf übergehen. Die histologischen Vorgänge sind dabei sehr einfacher Natur. Es werden die Enden der Muskelbündel durch den direkten Einfluss der Luft vertrocknet; die Enden der Muskelfasern schrumpfen zusammen, und das umgebende Perimysium sowie das oft sehr zarte Sarkolemm folgt der Kontraktion und bildet rundliche Anschwellungen. Alle diese Teile, welche direkt getroffen werden, gehen auch direkt zugrunde, während der übrige Teil der Muskulatur Veränderungen erfährt, die komplizierterer Natur sind. Oft wird das ganze Bündel aufgelöst, indem die kontraktilen Elemente desselben Scheiben und Schollen gleich im Bindegewebe zu finden sind, oft zieht sich das Sarkolemm zurück und bildet ringförmige Einschnürungen, die dann ganze Stücke der Muskelfasern abschnüren. Der abgeschnürte Teil geht dann ebenfalls mit in den Schorf über. Hat sich nun die nekrotische Substanz der Bündel von der noch lebensfähigen getrennt, so treten nach dem vierten bis achten Tag je nach der Jahreszeit in den letzteren wieder Veränderungen auf, welche auf eine vitale Reaktion schliessen lassen. Zunächst bildet sich zwischen Schorf und Muskelende eine Schicht von Bindegewebszellen, die zuerst rundlicher Natur mit grossen Kernen und einem geringen Protoplasmahof, später zu Spindelzellen werden, deren Längsachse quer zur Längsachse des Körpers steht. In dieses Blastem, welches oftmals ausserordentlich dicht ist, ragen nun die verletzten Muskelfasern hinein. Die Bündel haben sich meistens stark gelockert oder ganz aufgelöst, so dass man auf Längsschnitten nur unregelmässig gelagerte Muskelfasern sieht, die keulen- oder kolbenförmig endigen. Diese Anschwellungen bestehen nun aus quergestreifter kontraktiler Substanz, deren Fibrillen bis zum letzten Ende vollkommen deutlich sind. Das Sarkolemm fehlt am unteren Teil, und auch das Perimysium erscheint stark gelockert. Oft treten die Spindelzellen hoch zwischen die einzelnen Fasern hinauf, besonders dann, wenn bereits Gefässlumina vorhanden sind. So liegen die Verhältnisse am normalerweise verloren gegangenen Schwanz von Lacerta etwa am achten Tag nach der Verletzung. Führt man dagegen die Amputation durch Messer und Schere aus, so wird die entzündliche Reaktion heftiger. Vor

allem werden in letzterem Falle die Muskelprimitivbündel selbst verletzt. Die kontraktile Substanz dringt aus dem Sarkolemmaschlauch, der sich vermöge seiner Elastizität zurückzieht, hervor, und infolgedessen verödet ein grosser Teil der Muskulatur. Fast immer sah *Fraisse* Schnittwunden durch den Reptilienschwanz schwerer heilen als die durch Abreissen entstandenen, und er führt dies hauptsächlich auf das Verhalten der Muskulatur zurück.

Infolge der Nekrotisierung grösserer Muskelpartien, denn fast das ganze vom Schnitt getroffene Muskelsegment degeneriert, werden die Narben vertieft, und es dauert geraume Zeit bis sich ein zelliges Blastem über den Muskelenden und dem ebenfalls zum Teil absterbenden und der Resorption anheim fallenden Skelettteil gebildet hat. Von diesem Zeitpunkt sind die nun eintretenden Entwickelungsvorgänge jedoch identisch, so dass man bald nicht mehr unterscheiden kann, ob ein Schwanz durch Schnitt oder Riss amputiert wurde.

Ist die Zeit der Degeneration vorüber, so tritt eine eigentümliche Wucherung von Kernen auf, die den ersten Anstoss zur Neubildung gibt. Diese Kernwucherung kann bei manchen Muskelprimitivbündeln so stark sein, dass die kontraktile Substanz vollständig verdrängt wird, und der Sarkolemmschlauch nur mit reihenförmigen hintereinander liegenden Kernen erfüllt ist. Neben diesen mit Kernen vollgepfropften Sarkolemmschläuchen, den Rudera der verletzten Primitivbündeln, finden sich zwischen den gelockerten Bündeln, noch Zellen anderer Art, die *Fraisse* für die Muskelspindeln *Bremers*, für Sarkoplasten[1]) hält. Es sind helle spindelförmige Zellen mit ovalen

[1]) Der Ausdruck „Sarkoplast" stammt von *Margo* (Neue Untersuchungen über die Entwickelung, das Wachstum, die Neubildung und den feineren Bau der Muskelfasern. Denkschriften der kaiserl. Akad. der Wissenschaften 20. Bd. Wien 1862). Bei seinen Untersuchungen über die Entwickelung der Muskelfasern fand er in den Rückenmuskeln von Fröschen, Krötenlarven „rundliche, rundlichovale oder zylindrische, mit abgerundeten Ecken versehene Körperchen", die meist deutliche Querstreifen, stark markierte Konturen, grosse Lichtbrechungskraft und in ihrem Innern ein oder zwei lichte, rundliche Bläschen bergen. *Paneth* (Die Entwickelung der quergestreiften Muskelfasern aus Sarkoplasten. Sitzungsber. der Wien. Akad. d. Wissensch. 92. Bd. III. Abt. 1885. Biol. Zentralbl. 5. Bd. p. 661 f.) sah die *Margo*schen Sarkoplasten in Form einer Kugel bis zu der einer langgestreckten Wurst (zitiert nach *Barfurth* [34]). *Siegmund Mayer* (Einige Bemerkungen zu der Rückbildung quergestreifter Muskelfasern. Archiv für Heilkunde VIII. Bd. 1887. p. 177) betont zuerst die amöboide Bewegung der Sarkoplasten (von *Metschnikoff* schon gesehen [Untersuchungen über die mesodermalen Phagozyten niederer Wirbeltiere. Biol. Zentralbl. III. 1883/84. p. 560 f.]), schlägt für Sarkoplasten, da es sich um ein Zerfallsprodukt der Muskelfasern handelt,

Kernen und feinkörnigem Protoplasma, die gewöhnlich so stark zwischen den einzelnen kontraktilen Fasern eingeklemmt sind, dass sie sich schwer bei der Mazeration von ihnen trennen lassen.

Bei Amphibien verlaufen die Erscheinungen genau so, wie bis jetzt bei den Reptilien (Eidechsen) beschrieben, d. h. nach der Amputation des Schwanzes oder der Gliedmassen, die bei den Amphibien stets mit Messer oder Schere ausgeführt wurden, tritt ebenfalls in der Muskulatur der Amphibien ein Zerfall ein, der die getroffenen Stellen in mehr oder minder grosser Ausdehnung affiziert.

Höher organisierte Formen reagieren heftiger gegen die Verletzungen als niedrigere, und im Verhältnis hierzu tritt dann in kürzerer oder längerer Zeit die „vitale Reaktion" und mit ihr die Regeneration ein. Dass es erst eine gewisse Zeit dauert, ehe die Regeneration beginnt, hängt nach *Fraisse* mit der Bildung der Spindeln zusammen, von welchen die Neubildung ausgeht, und die sich erst von den unverletzten Fasern abspalten müssen. Dazu gehört eine Resorption von quergestreifter Substanz, dann eine Neubildung von Protoplasma und schliesslich die Bildung einer selbständigen Zelle, alles das bedarf naturgemäss eines gewissen Zeitraumes. Bei jungen Tieren und Larven treten die Spindeln früher auf als bei den ausgewachsenen. Bei Amphibien konnte *Fraisse* die bei den Reptilien so häufigen, mit Kernen gefüllten Sarkolemmschläuche nicht beobachten. Von den Spindeln geht die Neubildung der Muskulatur vor sich. Sie sind nichts als embryonale Zellen, Zellen mit protoplasmareichem Inhalt, mit feinem Kerngerüst und kaum nachweisbarer Zellmembran. Diese Spindeln entstehen aus den Primitivbündeln durch einfache Abspaltung. Nach *Fraisse* ist die Reizreaktionsfähigkeit des Muskels nach der Verletzung vor allem dahin gerichtet, embryonales Gewebe zu erzeugen. Das Produkt ist die Embryonalzelle, die übrigens ihre charakteristische Spindelform nur ihrer Abkunft und dem Druck der umgebenden Fasern verdankt. Aus dieser Spindelzelle geht nun einzig und allein das neue Muskelprimitivbündel hervor. Bei den Reptilien ist die Sonderung des Inhalts der Muskelzellen in kontraktile Rindenschicht und innere kernhaltige Markschicht deutlicher ausgeprägt wie bei den Amphibien. Bei letzteren geht die

den Namen Sarkolyten vor. Sarcolysis = Zerfall der Muskelfaser. Sarcolyt = Zerfallsprodukt. *Mayer* lässt die Sarkolyten kernlose Zerfallsprodukte sein; wird dagegen ein Kern beim Zerfall mit in das Zerfallsprodukt hineingezogen, so entsteht eine wirkliche Zelle = hierfür hält *Mayer* die Bezeichnung Sarkoplast bei. *Barfurth* (34) gebraucht den Ausdruck Sarkolyt auch für kernhaltige Gebilde (p. 55).

Bildung der Fibrillen zuerst an einer Seite vor sich; von da aus über den ganzen Körper des Primitivbündels, denn inzwischen haben haben sich die ursprünglich einkernigen Zellen durch Vermehrung ihrer Kerne zu einem Syncytium umgewandelt. Bei den Reptilien dagegen tritt zuerst ein feiner Kranz von randständigen Fibrillen auf, die sich nach der Mitte zu allmählich vermehren und so die Rindenschicht verdicken. Die mit Kernen stark gefüllten Sarkolemmaschläuche der Reptilien hält *Fraisse* nicht für Vorläufer neuer Muskelfasern, sondern glaubt in der aussergewöhnlichen Kernvermehrung eher einen Zerfall erblicken zu dürfen; mit der Bildung neuer Muskelfasern haben sie nichts zu tun. Das Sarkolemm hält *Fraisse* für eine einfache Zellmembran; bei den einkernigen, embryonalen Muskelnspindeln ist es noch äusserst dünn und zart, später verdickt es sich in verschiedener Weise bei den verschiedenen Tieren, wenn aus der einfachen Muskelzelle das Primitivbündel geworden ist. Die Reptilien zeichnen sich besonders dadurch aus, dass ihre Primitivbündel, auch wenn die Bindegewebsschicht bereits eine bedeutende Dicke erreicht hat, noch immer ohne Sarkolemma sind, und dass dasselbe auch später beim vollkommen ausgebildeten Muskel von ausserordentlicher Zartheit ist.

Die Hauptergebnisse der *Fraisse*schen Arbeit sind folgende:

1. Das quergestreifte Muskelprimitivbündel regeneriert sich nur aus den von den alten Muskelfasern abgespaltenen Spindelzellen; die Entwickelung des Primitivbündels geht analog der Embryonalentwickelung vor sich; eine direkte Umwandlung von Bindegewebszellen oder Leukozyten in Muskulatur ist undenkbar.

2. Das Sarkolemma ist ein Produkt des Muskelprimitivbündels, eine Zellhaut oder Kutikula.

(In der Schlussbetrachtung seiner Arbeit betont *Fraisse* das Vorkommen des direkten Zellteilungsmodus bei den pathologischen Regenerationserscheinungen bei Amphibien.)

Tizzoni (33) erwähnt bei Kaninchen, denen er Schnittwunden in die Oberschenkelmuskulatur beibrachte, vom 5. Tage an das Auftreten karyomitotischer Figuren an den Bindegewebskernen und an den Muskelkernen, an denen sich alle Stadien der progressiven und regressiven Metamorphose verfolgen liessen.

Steudel (35) richtete bei seinen Untersuchungen sein Augenmerk speziell auf die Feststellung, ob die besonders von *Kraske* (24) behauptete Wucherung der Muskelkörperchen nach dem fast allgemein gültigen

Schema der indirekten Kern- und Zellteilung unter Bildung typischer Mitosen vor sich geht, oder ob vielleicht diese Regel an den verhältnismässig hochorganisierten, mehrfach umgebildeten Muskelfasern eine Ausnahme erleidet im Sinne einfacherer Verhältnisse. In zweiter Linie wollte er untersuchen, ob an der Neubildung ausser den präexistierenden Elementen des eigentlichen muskulären Gewebes auch noch andere, nicht spezifische Gewebsbestandteile vor allem die fixen Zellen des Bindegewebes und die Leukozyten sich beteiligten; drittens stellte er sich die Frage zur Lösung, in welcher Weise sich die Muskelfasern verhalten, deren Körperchen behufs Neubildung muskulärer Elemente in Wucherung geraten sind. Insbesondere wollte er feststellen, was aus der kontraktilen Substanz der alten Muskelfasern wird; ob dieselben von den wuchernden Körperchen zur Herstellung ihres protoplasmatischen Zellleibes aufgebraucht wird, oder ob nur ein Teil derselben der Degeneration und Resorption verfällt, und ob endlich die Muskelfaser als solche neben der Wucherung der Muskelkörperchen noch eine direkte Anteilnahme an der Neubildung kontraktiler Muskelelemente nimmt. Er erzeugte Muskelverletzungen bei Kaninchen durch Einstiche mittelst eines dünnen, spitzen, glühenden Drahtes. Untersuchung bis fünfmal 24 Stunden. Die obige Fragestellung beantwortet er auf Grund seiner Experimente folgendermassen:

Schon 16 Stunden nach der Verletzung findet eine Vergrösserung der Muskelkörperchen statt, Chromatinanreicherung der Kerne, Verlängerung und Verdickung ihres Durchmessers; dann schnüren sie sich der Mitte nach ein; auch Einschnürungen und Teilungen in mehr als zwei Teilstücke kommen vor. So werden Reihen von Muskelkörperchen gebildet, die dann voneinander abrücken; es können lange Ketten von Muskelkörperchen gebildet werden, die sich bis aus 12—16 Einzelgliedern zusammensetzen. Der Prozess der Vermehrung geschieht also durch direkte Kernteilung. Dann beginnt eine Verteilung der gewucherten Muskelkörperchen vom Orte ihres Entstehens — von der Innenfläche des Sarkolemma — weg in das Innere der kontraktilen Substanz. Nach 48 Stunden findet durch starke Wucherung der Muskelkörperchen, indem dieselben zugleich eine protoplasmatische Hülle annehmen und sich so zu selbständigen Gebilden umgestalten, Bildung *Waldeyer* schen Muskelzellschläuche statt. Die Vermehrung der Muskelkörperchen erfolgt durch Karyokinese. Die zur Beobachtung kommenden Mitosen sind sehr zahlreich, reich an Chromatin und verhältnismässig gross.

Auch die Zellen des Perimysiums zeigen schon früh (schon nach 16 Stunden) Vergrösserung. Nach 24 Stunden finden sich sowohl im eigentlichen Entzündungsgebiet als in den benachbarten Bezirken mitotische Kernteilungsfiguren. Nach zweimal 24 Stunden nimmt die Wucherung noch mehr zu und steigert sich noch im Verlaufe der nächsten Tage; dann findet man auch Kernteilungsfiguren an den Endothelien der intermuskulären Blutgefässe, namentlich der Kapillaren. Ein Übergang der neugebildeten Elemente in Zellen, welche den Charakter junger Muskelzellen annehmen würden, findet jedoch nicht statt. Die Bedeutung der Wucherung seitens des Blutgefässbindegewebsapparates sieht *Steudel* im wesentlichen darin, dass sie dem neu entstandenen Muskelgewebe einerseits das Stützgewebe, andererseits Blutgefässe liefert. Auch Leukozyten spielen bei der Regeneration keine Rolle. Die kontraktile Substanz der alten Fasern wird (soweit sie nicht zerfällt) zum weitaus den grössten Teil verwendet, um die gewucherten Muskelkörperchen mit einem Protoplasmamantel zu bekleiden. Dafür, dass die kontraktile Substanz der alten Muskelfasern wenigstens zum Teil sich direkt zum Protoplasma der Muskelkörperchen erster Generation umwandelt, spricht, dass letztere optisch sich ganz so verhält wie die kontraktile Substanz. Daneben hält *Steudel* es für wahrscheinlich, dass die kontraktile Substanz der alten Muskelfaser im Sinne von *Kraske* sich durch direkte Abspaltung an der Neubildung von Muskelfasern beteiligt. Wenigstens schien ihm aus den beobachteten Bildern eine Neigung derselben, sich in der Längsrichtung zu spalten, deutlich hervorzugehen.

Leven (36) injizierte nach *Kraske* (24) eine konzentrierte Karbolglyzerinlösung perkutan in die Muskulatur des Kaninchens und beobachtete den Regenerationsvorgang zu verschiedenen Perioden. Speziell richtete er sein Augenmerk auf das Vorkommen von Mitosen in den Muskelzellen. Auf die Injektion reagieren die Muskeln mit einer Degeneration der von Ätzwirkung betroffenen Fasern; dieselben sehen dunkelbraun aus, sind bröckelig und lassen sich mit dem Mikrotom schlecht oder gar nicht schneiden. Das weiter von der geätzten Zone entfernte Muskelgewebe zeigt noch deutlich die Bündelanordnung. Die Degeneration der Fasern ist wachsartig und körnig; daneben findet sich eine Form der Degeneration, wonach, ohne dass sich an dem Protoplasma Abnormitäten zeigen, bei stärkerem Sichtbarsein der Querstreifung ein vollständiges Fehlen der Kerne zu konstatieren ist. Sodann fand *Leven* eine Form der Degeneration, wobei die

Fasern getrübt und durch Körnchenreihen bedingte Fibrillierung, bei noch erhaltenen Kernen, aufwiesen. An diesen Fasern fand er dann schliesslich eine Loslösung der Muskelsubstanz entsprechend der Breite einer Querstreifung, so dass also die Muskelfaser in eine halb so grosse Zahl von Querfibrillen zerfiel, als Querstreifen vorhanden waren. Mit der Loslösung dieser Partien schwand die Querstreifung, während sie an den übrigen Stellen der Faser noch vorhanden sein konnte. Die regeneratorischen Veränderungen sind schon nach 24 Stunden in ziemlich hohem Masse ausgesprochen; die am meisten geschützten d. h. die nicht in unmittelbarer Nähe der verschorften Partien gelegenen Elemente, zeigen die grösste Proliferation. Das für die Regeneration charakteristische ist die Vermehrung der Kerne. Die Kerne liegen ziemlich nahe beieinander. Häufig sieht man zwei oder drei von ihnen beisammen, wobei sich die Konturen an den Berührungsflächen einander anpassen. Mitosen sind in diesen Kernhäufungen niemals vorhanden. Einzelne dieser Fasern zeigen dann an einem Ende eine plötzliche enorme Kernvermehrung. Man sieht dann in einer in ihrer Substanz ganz gleichmässigen, nur leicht längsgestreiften Protoplasmamasse grosse runde mit deutlichen Konturen und mehreren Kernkörperchen versehene Kerne, von denen eine grosse Anzahl karyokinetische Figuren aufweisen kann. Jeder der Kerne wird von einer Quantität kontraktiler Substanz in ziemlich deutlicher, mehr oder weniger spindelförmiger Begrenzung umgeben. Diese Muskelzellmasse grenzt sich von der Muskelfaser in deren Längsrichtung nicht scharf ab und geht durch eine intermediäre Zone mit geringer Kernvermehrung in den noch unveränderten Teil der Muskelfaser über. *Leven* hält diese Gebilde für Muskelzellschläuche und verlegt den Anfang der Muskelzellschlauchbildung schon in die ersten 24 Stunden. Neben den Muskelzellschläuchen fanden sich als weitere zur Regeneration in Beziehung stehende Gebilde „bandartige Platten“. *Leven* beschreibt diese als „lange, bald schmälere, bald breitere“ aber nie den Umfang einer Muskelfaser erreichende, an einer Seite meist eine undeutliche Begrenzung zeigende Elemente, welche in einer hellen, opaken und leichten Längsstreifung zeigenden Protoplasmamasse eine ungeheuere Zahl, bald in langen Reihen über- und nebeneinander liegender, bald gruppenweise angeordneter deutlicher, grosser und charakteristischer Muskelkerne einschliessen. Ihre Form ist sehr verschieden und zeigt grosse Willkür. Sie zeigen bald spitze Ausläufer, bald verbreitern sie sich an einer Stelle kolbenförmig; dann

werden sie wieder ausserordentlich schmal und auch ihre Länge wechselt in unregelmässiger Weise. Nur die in ihnen vorhandenen Kerne sind von gleicher Beschaffenheit.

Leven fasst mit *Kraske* die Bandplatten als Teile alter Fasern auf, die durch Abspaltung von Muskelzellen und longitudinale Zerklüftung der alten Primitivbündel in ihrer Form verändert sind. Diese Abspaltung kann nicht nur in einzelne Zellen erfolgen, sondern es können sich auch ganze bandförmige Elemente mit einer Unmenge von Kernen von der Faser trennen, ja es kann sich eine Faser oft in zwei, drei oder mehr solcher Platten zerlegen, deren einander zugewendete Flächen sich vollkommen entsprechen. Die meisten und charakteristischesten Platten waren in den Präparaten zu finden, die den vierten bis sechsten Tag trafen. Gegen die spätere Zeit zu werden sie immer spärlicher und schmäler und schon am 10. Tag kann man sie nur noch aus ihren Überresten erkennen. Karyokinetische Figuren sind in ihnen stets in grosser Zahl vorhanden. Von den bandartigen Platten werden durch Abspaltung und zwar meist in longitudinaler Richtung Muskelzellkerne frei. In bezug auf das gegenseitige Verhältnis der Muskelzellschläuche und der bandartigen Platten meint *Leven*, dass ihre regeneratorische Bedeutung ganz die gleiche ist. Ein Unterschied bestehe nur in der Intensität der Neubildung, welche bei den Muskelzellschläuchen eine grössere sei. Die Formen der Muskelzellschläuche entstehen mehr bei der queren Abspaltung der Kerne, diejenigen der bandartigen Platten bei Bildung der semmelzeilenförmigen Kernreihen und bei longitudinaler Zerklüftung. Die weitere Regeneration lässt *Leven* durch die Muskelzellmasse erfolgen, die durch Abspaltung sich von den Muskelzellschläuchen und den bandartigen Elementen getrennt haben. Es sind spindelige Zellen mit hellem, undifferenzierten und nur leicht längsgestreiften Plasma. Die Quantität der Muskelzellmasse nimmt mit fortschreitender Zeit immer mehr zu. In bezug auf die Umbildung der Muskelzellen zu Muskelfasern äussert sich *Leven* nicht bestimmt. Auf Grund der ihm vorliegenden Präparate speziell vom 25. Tag, wo die langen spindeligen Muskelzellen in langen Reihen hintereinander liegen, und ihre Spitzen vielfach ineinander übergehen, stellt er sich die Sache so vor, dass eine Muskelzelle sich teilt, dabei mit ihrer Tochterzelle in Verbindung bleibt, eine von diesen sich wiederum teilt, die neu sich bildende Muskelzelle auch mit ihrer Vorgängerin in Konnex bleibt usw., bis eine lange Reihe von Spindelelementen hergestellt ist. Von da an geht die Regeneration

so weiter, dass das Aneinanderlegen der Muskelspindeln immer häufiger wird, die einzelnen Zellen und die zwischen ihnen befindlichen Brücken breiter werden. Ende der vierten Woche tritt Querstreifung auf, und zu gleicher Zeit tritt ein Sarkolemm auf. Die Kerne nehmen wandständige Stellung an und rücken an die verschiedensten Stellen der Peripherie. Innerhalb dieser Fasern finden sich zu diesen Zeiten keine Kernteilungen.

Zaborowski (37) verursachte zum Zweck des Studiums der Muskelregeneration intramuskuläre Heisswasserinjektionen an der Ratte. Am Orte der Injektion fand er stellenweise vollständigen Zerfall der Muskelfasern in hyaline Massen mit mehr oder weniger grosser Anzahl verschiedenartiger Muskelkerne und vielen roten Blutkörperchen, Veränderung der Fasern, wie sie *Neumann* als schollige Zerklüftung beschrieben hat; daneben weniger stark veränderte Muskelfasern mit noch erhaltener Querstreifung, fehlender Längsstreifung und fehlendem Sarkolemm, auch körnige Trübung der Fasern. Nach bereits 24 Stunden nach der Muskelverletzung fanden sich Wucherungserscheinungen an den Muskelkernen. *Zaborowski* hat drei Arten von Kernteilungen in Muskeln beobachten können: „Indirekte Fragmentierung, direkte Segmentierung und indirekte Segmentierung oder karyokinetische Teilung.“ Direkte Segmentierung ist sehr häufig dort, wo das verletzende Agens nicht stark genug wirkt, um sofortige schollige Zerklüftung der Muskelfaser hervorzurufen. (Nur in Muskelfasern, die ihre Konturen und zum wenigsten noch die Längsstreifung bewahrt haben.) Bei stärkeren Verletzungen finden sich die beiden anderen Arten der Kernteilung. Jedoch vor Ablauf des ersten Tags nach erfolgter Verletzung hat *Zaborowski* niemals in den Muskelkernen karyokinetische Figuren wahrnehmen können. Ihre Zahl nimmt bis zum sechsten Tage zu, zu welcher Zeit sich auch die Sarkolemmschläuche mit wuchernden Zellen erfüllt haben, *Waldeyers* Muskelzellschläuche fertig sind; dann hat die karyokinetische Teilung auch ihren Höhepunkt erreicht und nimmt dann stetig ab, um etwa am 15. Tag zu verschwinden.

Die kontraktile Substanz der Muskelfaser, in welcher sich karyokinetische Figuren finden, ist immer und in verschiedenem Grade verändert; in vollkommen normalen Muskelfasern finden sich solche Kernteilungsfiguren nicht. Am häufigsten finden sie sich in denjenigen Muskelfasern vor, deren Längsstreifung verschwunden und deren Querstreifung sehr unregelmässig geworden ist, hauptsächlich sah *Zaborowski* sie am Ende der ersten Woche. Die gewucherten

Muskelkerne mit ihrem perinukleären Protoplasma wachsen zu spindligen Muskelzellen aus, ein Teil der neugebildeten Muskelzellen verfällt der Atrophie. Auch bandförmige Elemente hat *Zaborowski* beobachtet, dort wo nur stellenweise Entartung einer Muskelfaser besteht. Es sind Bruchstücke quergestreifter Muskelsubstanz, die bald noch mit den Muskelfasern, denen sie angehören, durch schwache Streifen zusammenhängen, bald vollständig von ihnen getrennt sind. Die Zahl der in ihnen vorhandenen Kerne ist verschieden gross. Manchmal finden sich mehrere parallel gestellte Reihen von Muskelkernen in ihnen vor. Auch die *Neumann*schen Muskelknospen hält *Zaborowski* für degenerativ veränderte Teile alter Muskelfasern — nicht für sprossendes junges Material — und schreibt ihnen keine Bedeutung zu progressiver Metamorphose zu. Bandartige Platten und Knospen sah er bald an Zahl abnehmen; nach Ablauf von zwei Monaten traf er keine der beiden Formen mehr an. Die jungen Muskelfasern bilden sich aus den spindligen Muskelzellen, die Querstreifung annehmen; wie dabei im einzelnen die Vorgänge sind, gibt *Zaborowski* nicht an.

Askanazy (38) experimentierte an Kaninchen, denen er mit einem Skalpell unter antiseptischen Kautelen Inzisionen in die Muskulatur verursachte. Der Zustand der Wunde resp. Narbe wurde dann in gewissen Zeitabschnitten untersucht.

Am vierten Tag nach der Inzision fand *Askanazy* die Muskelwunde ausgefüllt mit einem aus roten Blutkörperchen, Fibrinfäden und einigen Leukozyten bestehenden roten Thrombus. An das Gerinnsel schloss sich ein zellreiches Granulationsgewebe; reichliche Muskelzellschläuche, vollgestopft mit Muskelzellen, finden sich in den Randpartien etwas weiter ab vom Thrombus. *Askanazy* konnte keine Unterschiede zwischen Muskelzellen und Bindegewebszellen feststellen; auch die von einigen Autoren festgestellten Kernunterschiede der beiden Zellarten konnte er nicht auffinden. Die Zahl der Muskelzellenschläuche ist eine sehr verschiedene; hinsichtlich ihrer Genese handelt es sich um Kern- resp. Zellenhaufen, welche eine Muskelfaser ohne Sarkolemm, d. h. die kontraktile Substanz mit ihren in der Norm vereinzelten, peripher angelagerten Kernen substituieren; es handelt sich um innerhalb der Faser gebildete Zellen, welche durch Proliferation der Muskelkerne entstanden sind. Die Muskelzellen gehen durch Atrophie, fettige und Pigmentdegeneration zugrunde; die Muskelzellschläuche, welche nach einer Woche noch in mehreren Präparaten sichtbar sind, finden sich nach 14 Tagen

nicht mehr. Im mikroskopischen Bild einer achttägigen Muskelwunde beschreibt *Askanazy* längliche Elemente, die mit den alten Fasern in Zusammenhang stehen, und blass, zart, ohne Querstreifung, homogen oder feingranuliert erscheinen. Meistenteils besteht die Anordnung, dass die besonders feine Spitze des Protoplasmaendes homogen oder granuliert, der den alten Fasern anhängende Teil längsgestreift erscheint, indem sich die Längsstreifen der Muskelfaser in den Protoplasmafortsatz hineinerstrecken. Auffallend ist der Kernreichtum der Gebilde; meistens findet sich eine dichte Anhäufung der Kerne in rundlichen und länglichen Gruppen. Die Kerne liegen durch die ganze Länge der Gebilde hin verbreitet und bilden nicht selten vor dem Ende eine dichtgedrängte Gruppe, an welche sich dann ein kurzer, spitzer, kolbiger, keulenförmiger oder lanzettförmiger, protoplasmatischer Endausläufer anschliesst. Die alten Fasern erscheinen an der Abgangsstelle normal breit oder bauchig aufgetrieben oder auch verschmälert, derart, dass sie allmählich in jene übergehen. Die beschriebenen Gebilde sind Muskelknospen im Sinne *Neumanns*. Auch Spaltung alter Fasern — ob durch Hineinwachsen des Perimysiums int. oder durch selbsttätige Spaltung ist fraglich — kommt vor; so entstehen schmale, runde, dicht beieinander liegende Fasern, welche in toto dem Querschnitt einer normalen Faser entsprechen. Sie sind durch eine sehr schwache Lücke voneinander getrennt. In späteren Stadien (nach der dritten Woche) zeigen die kernreichen Bänder eine sehr beträchtliche Länge und durch den grössten Teil ihres Verlaufes hin ausgesprochene Längsstreifung, zwischen denen an dem der Stammfaser angrenzenden Teile bereits zarte Querstreifen hervortreten. An dieser Stelle sind die Kerne weniger reichlich geworden, und die Kontur erscheint scharf, regelmässig. So hat der oberste Teil der Muskelknospen den Wert einer schmalen, aber sonst völlig ausgebildeten Faser erlangt. Auch die abgespaltenen Fasern wachsen durch Knospenbildung fort. An einer Mutterfaser kommen mehrere Knospen vor; die einzelnen länger gewordenen Knospen teilen sich dichotomisch. Auch laterale Knospen sind in geringer Anzahl vorhanden. *Askanazy* kommt zu dem Schluss, dass nach Läsion eines Muskels eine Neubildung von Muskelsubstanz derart erfolgt, dass terminale und laterale Knospen (*E. Neumann*) von den alten Fasern hervorsprossen und das die Muskelstümpfe zunächst organisch vereinigende Bindegewebe durchwachsen. Während sie mit ihrer Spitze weiter vordringt, nimmt die Knospe

von ihrem ältesten Abschnitt her den Habitus der alten Muskelfaser an.

In Fortsetzung der Arbeit von *Steudel* (35), der die Veränderungen des Kaninchenmuskels nach umschriebenen Verbrennungen von 16 Stunden an bis zum fünften Tag beschrieb, untersuchte *Lingnau* (39), ob nicht vor der 16. Stunde an den Muskelkörperchen sich regenerative Veränderungen einstellten, und ferner, in welcher Weise sich vom fünften Tag an die aus der Wucherung der Muskelkörperchen entstandenen freien Muskelzellen weiter verhielten, insbesondere ob sie in irgend einer Weise mit dem Wiederersatz des verloren gegangenen quergestreiften Muskelgewebes etwas zu tun hätten. Bei seinen Versuchen wurde die Oberschenkelmuskulatur des Kaninchens durch eine glühende Nadel verbrannt; seine Präparate beziehen sich auf die 4.—14. Stunde, weiterhin auf den 6.—118. Tag nach der Verletzung. Die ersten Veränderungen lassen sich an den Muskelkörperchen einiger Fasern nach sechs Stunden feststellen, die Muskelkerne erscheinen vergrössert, teils oval oder stäbchenförmig mit mehr oder weniger abgerundeten Ecken, das Chromatin ist vermehrt, die Kerne erscheinen demgemäss dichter, dunkelgefärbt; in den folgenden Stunden mehren sich derartige Kerne; es treten seitliche Einfurchungen auf, durch deren Fortschreiten der Kern in zwei oder mehrere annähernd gleich grosse Kerne geteilt wird, welche häufig zu dicht gedrängten Reihen vereinigt bleiben und sich demgemäss in ihrer Form gegenseitig beeinflussen. Figuren der Karyomitose hat *Lingnau* in den ersten 16 Stunden nach der Verletzung an den Muskelkörperchen nicht nachweisen können; die Kerne vermehren sich amitotisch (indirekte Fragmentierung *Arnolds*).

Lingnau bestätigt die Angaben *Steudels*, wonach sich nach fünf Tagen eine grosse Masse von Muskelzellen vorfindet, die teils frei liegen, teils in ihrer Zusammenordnung noch einigermassen dem ursprünglichen Primitivbündel entsprechen, er findet an Präparaten, die vom fünften Tag stammen, einzelne Muskelfasern, die eine ganz enorme Kernwucherung eingegangen sind, zu einem Teil in isolierte Muskelzellen zerfallen sind, welche die verschiedensten Gestalten besitzen können. Neben den Muskelzellen finden sich Gebilde, die von vornherein als schmalste kernhaltige Fasern aus dem Zerfall der alten Muskelfasern hervorgegangen sind, und als abgefurchte Teile der alten Fasern aufzufassen sind. Das zarte, der Querstreifung völlig entbehrende Protoplasma stellt in der Mitte zwischen den Kernen nur noch eine fadenförmige Verbindung dar. Ausserdem

bilden sich äusserst kernreiche Bänder verschiedener Breite, die mit und ohne Zusammenhang mit der alten Faser sein können, schmal mit einer Kernreihe, breiter mit mehreren Kernreihen. Kernteilungsfiguren finden sich sowohl an den Spindeln, als an den bandförmigen Verbänden. Eine Entwickelung von quergestreiften Muskelfasern aus spindeligen Muskelzellen, die Querstreifung annehmen, kommt nach *Lingnau* nicht vor; nach ihm gehen die Muskelspindeln früher oder später durch fettige Degeneration und Zerfall zugrunde; auch die Rindenabfurchungen der alten Fasern erleiden wenigstens zu einem Teil dasselbe Schicksal. Trotzdem tritt der Wiederersatz des verloren gegangenen Muskelgewebes mit grosser Vollkommenheit ein; derselbe erfolgt im Sinne von *Neumann* durch ein Auswachsen seitens der alten Fasern, so dass die bindegewebige Narbe schliesslich durch Muskelgewebe ersetzt wird.

Robert (40) experimentierte nach dem Vorgang *Zaborowskis* (37) an Kaninchen und zahmen weissen Ratten. (Injektion mit sterilisierter kochender Zinnoberaufschwemmung.) Es kam ihm bei seinen Studien speziell auf die Entscheidung der Frage an, ob, wie von *Zaborowski* angegeben, indirekte Fragmentierung und direkte Segmentierung vorkämen, und ob diese Kernteilungsarten bei der Wiederbildung von Muskelfasern mitspielten. Dazu wurden den Tieren ein bis zwei Tage nach der Einspritzung Stücke entnommen. Degenerationserscheinungen fand er die gewöhnlichen: Detritus, kernarme, kernlose Fasern etc. Die Querstreifung verschwindet früher als die Längsstreifung. Der Vorgang scheint sich ihm, der Kontinuität nach, mehr als per contiguitatem auszubreiten, denn oft liegen noch ganz gesunde Fasern zwischen veränderten. *Robert* fand in Übereinstimmung mit *Zaborowski* öfter einfache Kernteilung, direkte Segmentierung (an Präparaten vom 4. Tag nach der Einspritzung), Spaltung des Kernes in zwei oder mehrere gleiche Teile ohne Zunahme und ohne Änderung in der Anordnung der chromatischen Substanz. Es scheint ihm jedoch, dass die direkte Segmentierung der Kerne keine progressive Bedeutung hat. An den durch Segmentierung entstandenen Kernteilen war späterhin eine Spur von Wachstum nicht wahrnehmbar. Sie verfallen der Atrophie. Dass die direkte Segmentierung nicht den Wert einer Regenerationserscheinung besitzt, hält er durch die Versuche erwiesen, bei denen er durch Verätzung mit dem Thermokauter breite Substanzdefekte in die Muskulatur setzte. Nach allgemeiner Ansicht werden freiliegende Substanzverluste oder klaffende Muskelwunden nur durch

narbiges Bindegewebe ausgefüllt. Dies als richtig vorausgesetzt durfte er in solchem Falle entweder direkte Segmentierung der Muskelkerne gar nicht finden, oder wenn er sie fand, war erwiesen, dass sie mit einem Vorgang der Wiederbildung von Muskelfasern nichts zu tun hatte. Am dritten Tag fand sich nun ganz deutlich eine direkte Segmentierung der Muskelkerne, ergo hatte diese Kernwucherung nichts mit der Wiederbildung der Muskeln zu tun. Am Ende der ersten und Anfang der zweiten Woche (nach Injektionen) fanden sich reichlich Mitosen sowohl in den Muskelfasern als auch im Bindegewebe. Auch *Robert* erwähnt, dass es schwer sei, überall Muskelkernmitose und Bindegewebskernmitose zu unterscheiden. Differentialdiagnostisch führt er an, dass um die Muskelkernmitose eine helle Protoplasmazone ohne äussere scharfe Grenze liegt, dagegen ist die äussere Grenze des Zellleibes einer sich teilenden Bindegewebszelle verhältnismässig sehr deutlich. In der zweiten Woche fand *Robert* Muskelzellschläuche, bandartige Platten; er betont, dass das perinukleäre Protoplasma der einzelnen Muskelkerne in den Muskelzellschläuchen keine scharfe Abgrenzung voneinander zeigt, dass also keine unterscheidbaren Einzelhöfe zu sehen sind (also keine individuellen Zellterritorien), sondern es handelt sich um Zusammengeflossensein des Protoplasmas (also um eine synzytiale Bildung). Aus den Muskelzellschläuchen, die ihren Zusammenhang mit der alten Faser verlieren, gehen mehrkernige Platten und bandartige Elemente hervor. Durch Mitose entwickeln sich die Muskelzellen; diese wandeln sich in junge Muskelfasern um. Neben der Mitose findet sich Amitose. Diese tritt nach der Meinung *Roberts* dann ein, wenn zwar das Gewebe auf den Reiz hin mit Wucherungserscheinungen antwortet, wo die Ernährung zu weiteren progressiven Lebensäusserungen nicht genügt. Eine wirkliche Gewebsneubildung erzielen diese atrophischen Kernwucherungen nicht. Die durch Amitose vor sich gehende Kernwucherung ist zum grössten Teil eine auch sonst bei pathologischem Zustand in den Muskeln (in der Nähe von Geschwülsten, bei Muskelschwund, bei progressiver Muskelatrophie etc.) zu beobachtende, atrophische Wucherung, vergleichbar mit jener, welche *Flemming* (Über Veränderung der Fettzellen bei Atrophie und Entzündung. *Virch.* Arch. LII. p. 146) an Fettzellen als atrophische Wucherung beschrieben hat Es ist eine in Atrophie ausgehende Wucherung. Die durch Mitose sich vermehrenden Muskelzellen sind die qualitativ besseren, und nur aus ihnen gehen junge Muskelfasern

hervor, und zwar werden zunächst durch mitotische Wucherung der Muskelkörperchen „Muskelzellschläuche“ gebildet.

Sie werden teils aktiv, teil passiv (nämlich durch die Wucherung des Granulationsgewebes) hauptsächlich der Länge nach zerlegt, woraus dann band- und plattenförmige Bildungen entstehen. Aus diesen entstehen unter mitotischer Vermehrung der Kerne ebenfalls Muskelzellen. Ein Teil der Muskelzellen verfällt der Atrophie. (Speziell zum Teil durch das sie umwuchernde Binde- und Granulationsgewebe.) Die anderen bilden sich zu jungen Fasern um. Über den weiteren Modus der Umbildung erwähnt *Robert* nichts. Die Hauptpunkte seiner Untersuchung wären folgende: Im Gebiet der stärksten Verletzung zerfallen die Muskelkerne und verschwinden. In weniger betroffenen Fasern wuchern die Kerne, und zwar ist diese Wucherung an Stellen von nicht ausreichender Ernährung eine atrophische; an wohlgenährteren Stellen bilden sich unter mitotischer Vermehrung der Muskelkerne Muskelzellen und hieraus neue Fasern. Es ist die mitotische Teilungsform der Kerne allein, welche zur Wiederbildung der Muskelfasern zu führen vermag.

Nauwerck (43) nahm, um sich über den ganzen Verlauf des Regenerationsvorganges ein möglichst sicheres Urteil zu bilden, eine äusserst umfassende Reihe von Versuchen an Kaninchen vor und zwar setzte er Muskelwunden durch Einstechen einer glühenden Nadel. Nach bestimmten Zeiten wurden die verletzten Stellen herausgeschnitten und untersucht. Seine Untersuchung umfasste die Zeit von vier Stunden nach der Verletzung bis zum 118. Tag.

Die sich an die Verkohlung direkt anschliessenden Degenerationsveränderungen der Muskelfasern beschreibt *Nauwerck* als schollige Zerklüftung, blasige Entartung (wobei Vakuolen in der Substanz der Faser auftreten), Verfettung durch Einlagerung feinster Fetttröpfchen, einfacher Atrophie unter Verschmächtigung; der Zusammenhang der noch lebensfähigen Fasern mit der nekrotischen Faserpartie lockert sich im Laufe der ersten Woche. Anfangs der zweiten ist er überall aufgehoben. Bei dieser Trennung beteiligen sich im wesentlichen Leukozyten und wuchernde Bindegewebszellen, die schliesslich einen schmäleren oder breiteren Saum dazwischen liefern.

Muskelzellen sah *Nauwerck* zuerst nach zwei Tagen; sie füllen dann hie und da den gesamten Binnenraum des Sarkolemms so vollständig aus, dass bereits von Muskelzellschläuchen gesprochen werden kann. Nach drei Tagen sah er einen Teil der Muskelzellen frei geworden, während sich an anderen Fasern das Sarkolemm längere

Zeit erhielt. Die Muskelzellbildung erreicht ihren Höhepunkt am dritten bis fünften Tag. Schon nach 48 Stunden treten Kernteilungsbilder (und zwar Karyomitosen) in ihnen auf, die sich in den folgenden Tagen mehren und in abnehmender Anzahl etwa bis zur Mitte der zweiten Woche gefunden werden. Die Bildung der Muskelzellen bleibt immer auf ein verhältnismässig kurzes Stück der Muskelfaser beschränkt, und es pflegt dann ein allmählicher Übergang aus dem kernreichen, hyalinen oder feinkörnigem Protoplasma in die quer- oder längsgestreifte kontraktile Substanz stattzufinden. Die Kernwucherung, welche die Abspaltung der Muskelzellen einleitet, geschieht nicht auf dem Weg der Karyokinese, sondern durch direkte Kernteilung und setzt zwischen der vierten und sechsten Stunde nach der Verletzung ein. Die Kernwucherung beschränkt sich keineswegs auf die Muskelfaserteile, welche neben der scholligen Zerklüftung oder Nekrose liegen, sondern breitet sich, allerdings in abnehmender Stärke, weithin über den Schnitt aus. Die Kerne liegen zunächst ausschliesslich an der Innenfläche des Sarkolemms; jedoch schon nach 16 Stunden findet man sie im Inneren der kontraktilen Substanz, sogar in der Mitte derselben. *Nauwerck* hat nie Spindelform der Muskelzellen gesehen, ebensowenig hat er an ihnen Zeichen anderweitiger fortschreitender Entwickelung, Querstreifung oder dergl. gesehen. Schon am fünften Tage nach der Verletzung befinden sich einzelne Muskelzellen im Zustande der Verfettung. Mitte der zweiten Woche erscheinen sehr zahlreiche Muskelzellen hochgradig verfettet. Schon Ende der zweiten, Anfang der dritten Woche sind die Muskelzellen völlig aus dem Bild verschwunden. Von der vergänglichen Muskelzellbildung trennt *Nauwerck* einen Vorgang, der sich als eine unter starker Kernvermehrung einhergehende vielfache Längsspaltung grösserer Muskelfaserabschnitte kennzeichnet, welcher zur Bildung von zahlreichen schmalen Bändern, von muskulären Spindelzellen und von Spindelzellverbänden führt. Diese neuen Elemente besitzen nach *Nauwerck* die Bedeutung von Muskelfasern und sind einer fortschreitenden Entwickelung fähig. Eingeleitet wird der Prozess der Zerspaltung, der sich über die betroffenen Fasern weithin erstrecken kann, durch eine ganz gewaltige Kernwucherung, die durch indirekte Fragmentierung eine grosse Masse von meist in Längsreihen gestellten Kernen hervorbringt. Durch die Spaltung entstehen nun einerseits kernreiche, bandartige, glattbegrenzte Gebilde von unregelmässiger Breite mit Längsstreifung des Protoplasmas, andererseits schmale Fasern, die sich als Längsverbände von Spindelzellen dar-

stellen, anderseits Einzelspindeln; letztere treten an Zahl gegenüber den Bändern und Spindelzellkomplexen etwas zurück. Die Tochterfasern stehen zu einem Teil mit den alten Muskelfasern in ununterbrochenem Zusammenhang; indessen die meisten Bänder und Spindelzellkomplexe bilden für sich bestehende Elemente. Die volle Entwickelung dieser Gebilde fällt auf den dritten bis fünften Tag nach der Verletzung, der Höhepunkt auf das Ende der zweiten Woche. Der grösste Teil von diesen abgespaltenen Stücken geht unter Auftreten von Fetttröpfchen zugrunde. Von Anfang der dritten Woche an treten diese Gebilde sehr rasch in den Hintergrund, um bald völlig zu verschwinden. Einzelnen, an den Spindelzellen und ihren Verbänden zu beobachtenden mitotischen Kernteilungsfiguren kommt keine progressive Bedeutung zu, nur einen geringen Teil der Spaltstücke lässt *Nauwerck* sich erhalten und zu kürzeren oder längeren quergestreiften Muskelfasern sich umwandeln und zwar dann unter Bildung terminaler Knospen, indem das gegen die Verletzungsstelle hingerichtete Ende der völlig abgesonderten, langen, kernreichen Bänder kolbig anschwillt und sich mit Kernen füllt. Die an den Verletzungsbezirk angrenzenden Muskelfasern zeigen ausgesprochene Neigung, sich in der Längsrichtung zu spalten. Diesem Vorgang vindiziert *Nauwerck* eine wesentliche Bedeutung für den Regenerationsvorgang zu, indem sie nicht sowohl für den unmittelbar an den Verletzungsstellen selbst verursachten Muskeldefekt, als vielmehr für die weiterhin durch Entartung oder sonstigen Zerfall zugrunde gegangenen Fasern Ersatz zu leisten bestimmt sind. Es erfolgt diese Längsspaltung vom zweiten Tage an und zwar meist so, dass an einer Faser an verschiedenen Stellen spaltförmige Lücken auftreten, die verlängert, sich zu einem einzigen grossen Längsspalt vereinigen würden; oder die Spaltbildung erfolgt mehr unregelmässig. Sie beginnt da und dort und durch ihre Verlängerung zueinander würde die Faser in eine grosse Anzahl dünner Bündel zerteilt werden. In der Regel erstreckt sich die Spaltbildung von den Enden kleinerer und grösserer Reihen gewucherter Muskelkerne aus nach beiden Seiten hin, so dass den sich abspaltenden Faserstückchen jeweils eine gewisse Anzahl von Kernen zuteil wird. Es können sich so von den alten streifigen Fasern meist unter Kernreihenbildung kürzere oder längere Tochterfasern abtrennen, deren Enden spitz auslaufen, ohne dass der Bestand der Mutterfasern gefährdet wird. Die Abfurchungen sah *Nauwerck* am äusseren Umfang alter Primitivbündel zuerst am dritten Tage auftreten und konnte sie bis in

die vierte Woche hinein beobachten. *Nauwerck* glaubt von diesen Spaltungsprodukten, dass sie sich zu neuen quergestreiften Muskelfasern progressiv weiter zu entwickeln vermögen.

Die eigentlichen Ausgangspunkte der Muskelregeneration sind jedoch die Knospenbildungen, die von den alten Fasern stammen. *Nauwerck* beschreibt am sechsten Tag die ersten terminalen Fortsätze der alten Fasern als schmale, verhältnismässig kernreiche, in zarte protoplasmatische Spitzen auslaufende Fasern. Ihre Bildung geschieht einmal an den alten Fasern selbst als auch an den Abspaltungen derselben. Die terminalen Fortsätze wachsen von vorneherein, hier und da und in der Mehrzahl aus der alten Faser heraus; ausserdem ist sich an den Fortsätzen selbst die Neigung deutlich, sich gabelig in zwei oder mehrere Äste zu teilen, die in verschiedenen Winkeln auseinandergehen oder parallel weiterlaufen. Diese Teilung kann sich mehrfach wiederholen; andere Fortsätze strahlen pinselförmig in feinste Fasern aus, die dann öfters ganz ausserordentlich dünne längsgestreckte Kerne bis nahe zu ihrem Ende enthalten. Die zunächst zarten dünnen Fortsätze schwellen gegen Schluss der ersten, Anfang der zweiten Woche an ihrem Ende kolbig oder spindelförmig an, und diese dicken Abschnitte pflegen dann zugleich sehr kernreich zu werden. Weiterhin kommen ganz unregelmässig gestaltete Platten, sehr grosse Gebilde zustande mit zartem gleichmässigem oder wohl auch feinkörnigem Protoplasma, mit glatter Aussenbegrenzung ohne erkennbare dichtere Hülle. Diese kernreichen Platten teilen sich nach *Nauwerck* nicht selten in zwei oder mehrere, mehr oder weniger auseinanderstrebende Bildungen, die ihrerseits wieder den Charakter plumper kernreicher Anschwellungen oder mehr das Aussehen kernreicher Bänder, die sich nach kurzem Verlauf verlieren, an sich tragen. Auch Spaltbildungen in beschränkter Anzahl scheinen hier vorzukommen. Die Kernvermehrung erfolgt in diesen Endplatten durch Karyomitose (spärlich) und durch indirekte Fragmentierung. Die Muskelknospen zeigen sowohl an den schmäleren Teilen als an den Endanschwellungen schon frühzeitig eine mehr oder weniger ausgesprochene feinpunktierte Längsstreifung, die manchmal gerade an den äussersten Partien besonders deutlich wird. Da und dort tritt schon Ende der zweiten Woche an den dünnen, bandförmigen Abschnitten deutliche Querstreifung auf, die sich in der Folge immermehr ausbreitet, die Endplatten aber selbst nicht betrifft, wie sie denn auch als solche kein Sarkolemm zeigen. Degeneration in

Form von Verfettung, vakuolärer Entartung und scholliger Zerklüftung ist an einzelnen der Knospen nachweisbar. Die Muskelfortsätze geben, sobald sie in ein energischeres Wachstum geraten, ihre unter sich parallele Richtung schnell auf und wuchern nun in den verschiedensten Richtungen durcheinander, wobei allerdings im ganzen die Richtung gegen den Mittelpunkt der Verletzung innegehalten wird. Die kernreichen Endanschwellungen der Muskelfortsätze werden in der dritten Woche spärlicher und verschwinden in der fünften, sechsten Woche völlig. Dass es sich bei den Muskelknospen wirklich um von den alten Fasern ausgehende Neubildungen, nicht um Reste alter Fasern handelt, dafür sieht *Nauwerck* den Beweis darin, dass die Muskelknospen, sobald sie eine etwas stärkere Entwickelung erreicht haben, an Stellen der Narbe liegen, die alte Fasern unmöglich einnehmen können. Die ersten Stadien lateraler Knospenbildung sah *Nauwerck* an den alten, kernreicher gewordenen Muskelfasern am Ende der zweiten Woche recht zahlreich auftreten, an einer Faser oft in Mehrzahl, hier und da zwei derselben dicht nebeneinander; sie erscheinen als buckelförmige, kernreiche, umschriebene Ausbuchtungen; die Kernwucherung geht in diesen Lateralknospen wohl durch indirekte Fragmentierung vor sich. Ein Sarkolemm besitzen die Knospen nicht. Die lateralen Fortsätze können an alten und neuen Fasern auftreten, an letzteren wohl nur, wenn sie sich mehr oder weniger entwickelt haben. Von der fünften Woche an scheint dieses seitliche Aussprossen aufzuhören.

Den weiteren Verlauf schildert *Nauwerck* als ziemlich einfach. Die neugebildeten, äusserst zahlreichen Muskelfasern durchwachsen das ganze Gebiet der sich verkleinernden Narbe von beiden Seiten her und gewinnen im ganzen annähernd eine Richtung, welche dem Faserzug des Muskels entspricht. Sie werden dicker, zylindrischer, bekommen allmählich durchweg Querstreifung. Mitosen sah *Nauwerck* noch am 41. Tag, die Streckung der Kerne und die Reihenbildung dauert aber noch länger fort (— 57. Tag). Das Sarkolemm bildet sich an den neuen Muskelfasern zu verschiedenen Zeiten aus; das Perimysium internum übt keinen unmittelbaren Einfluss auf dessen Entstehen aus, sondern es stellt das Sarkolemm vielmehr ein Erzeugnis der Muskelfasern selbst dar; genauer vermag *Nauwerck* den Vorgang dabei auch nicht anzugeben. — Auch an den terminalen, kernreichen Anschwellungen sah *Nauwerck* Muskelzellbildung durch Abspaltung eintreten; dieselben können sich auch eine Zeitlang durch Karyomitose vermehren; dann gehen sie bald zugrunde. Auch

die Muskelfortsätze können sich meist unter Vermehrung und Reihenbildung der Kerne der Länge nach spalten, können aber auch seitliche Abspaltungen eingehen, entweder als einzelne, meist mehrkernige Muskelzellen, oder als Spindelzellenverbände oder als längere kernreiche Bänder. Progressive Bedeutung scheint diesen Bildungen nicht zuzukommen.

Von den neugebildeten Muskelfasern geht ein nennenswerter Teil, meist in einem frühen Entwickelungsstadium der Narbe wieder zugrunde (durch Verfettung, scholligen Zerfall) und zwar hauptsächlich in der dritten bis fünften Woche nach der Verletzung. In einer 118 Tage alten Narbe sah *Nauwerck* den Verlust des Muskelgewebes durch neue Muskelfasern ersetzt, und zwar ist der Wiederersatz des Muskelgewebes mit einer Überproduktion verbunden. Die Zahl neugebildeter Muskelfasern übertrifft um ein vielfaches die zerstörten Primitivbündel. Die Anordnung der neugebildeten Muskelfasern ist öfters wirr durcheinander, sie sind in ihren Grössenverhältnissen überaus verschieden. Vielfach besitzen sie die mittlere Dicke normaler Fasern, stellenweise übertreffen sie dieselbe sogar. Anderseits findet man alle Übergänge bis zu ganz schmalen Fasern, die nur noch der Breite eines oder zweier Muskelkerne entsprechen. Ein und dieselbe Faser wechselt übrigens streckenweis in ihrer Dicke. Die dicken Fasern sind manchmal sehr fein, manchmal gröber als normal quergestreift und haben ein deutliches Sarkolemm. An den dünneren und dünnsten Fasern wird beides undeutlicher und fehlt noch völlig. Viele Fasern der Narbe zeigen einen Zusammenhang mit den normalen parallel zur Narbe herantretenden Primitivbündeln. Dass die muskulären Fortsätze der einen Seite mit denen der anderen Seite in ununterbrochene Verbindung treten, hat *Nauwerck* nie gesehen. Die Endigung der neuen Muskelfasern ist, soweit sie sich erkennen lässt, meist abgestumpft kegelförmig, auch manchmal spitz. Die alten Muskelfasern in der Nachbarschaft der Narbe sowie die neugebildeten Muskelelemente zeigen durchschnittlich noch eine Vermehrung ihrer Kerne in Reihen und auch gleichmässig über die Faser verteilt. Es ist somit nach den Versuchen *Nauwercks* die Bildung der Narbe eine muskuläre, und es kann von einer Bindegewebsnarbe in späteren Stadien überhaupt nicht mehr gesprochen werden. Wesentlich ist, dass *Nauwerck* die Entwickelung neuer Muskelfasern aus muskulären Bildungszellen nicht hat bestätigen können; dagegen führt die Bildung kernreicher terminaler Knospen zur Neubildung junger Muskelfasern; diese Knospenbildung kann an

den alten Fasern und den Spaltungsprodukten derselben durch Längsspaltungen eintreten.

Magnus (44) beschreibt bei Transplantation kleiner Stücke Muskulatur des Kaninchens in andere Muskeldefekte völliges Zugrundegehen der implantierten Teile. Von seiten der Ränder und dem Grund des verletzten Muskels erfolgt die Regeneration, und zwar durch terminales Anwachsen der Fasern unter Bildung reichlicher Knospen; auch seitliche Knospen kommen vor, sind aber nicht wesentlich. Reichlich finden sich Längsteilungen, welche unter reihenförmiger Kernvermehrung an den Primitivbündeln alter und neuer Bildung vor sich gehen und neue, zunächst schmale Muskelfasern erzeugen, die ihrerseits wieder terminales Wachstum zeigen können. Eine Umwandlung von gewucherten Muskelkörperchen, die sich mit einem Protoplasmamantel umgeben und schliesslich Spindelform annehmen, zu neuen quergestreiften Muskelfasern hat *Magnus* nicht nachweisen können. In der vierten und fünften Woche ist der Regenerationsvorgang bereits soweit gediehen, dass die Muskelfortsätze bereits das Granulationsgewebe durchsetzen und sich vielfach zwischen die noch kenntlichen Trümmer der implantierten Muskelfasern hineingeschoben haben. Nach zwei Monaten ist mikroskopisch von dem transplantierten Muskelstück nichts mehr zu erkennen, an seiner Stelle liegen neugebildete Muskelfasern vielfach noch in wirrer Anordnung, auch vom Grunde her in schräger oder in senkrechter Richtung gegen die Oberfläche strebend, schmal z. T. noch ohne Querstreifung. Das Granulationsgewebe ist fast völlig verschwunden, ohne zu einer stärkeren Bindegewebsentwickelung geführt zu haben. *Magnus* bestätigt somit ganz die Erfahrungen seines Lehrers *Nauwerck.*

Barfurths (45) Beobachtungen über Muskelregeneration beziehen sich auf junge Siredon- und ältere Ranalarven, denen die Schwanzspitze amputiert worden war, und auf ausgewachsene Tiere dieser Arten. Bei jungen Siredonlarven waren degenerative Veränderungen der präexistierenden Muskelfasern nicht vorhanden; aus den präexistierenden Muskelfasern bilden sich durch mitotische Kernteilung junge Muskelzellen „Sarkoplasten". Die jungen Muskelzellen werden durch den Akt der Teilung selbst gezwungen, aus dem Verband der Muskelfaser herauszutreten und sich vorzuschieben, und zwar meistens terminalwärts, jedoch auch lateralwärts. (Ein Sarkolemm ist um diese Zeit noch nicht da.)

Die Sarkoplasten entwickeln sich nach embryonalem Modus, (indem sie Fibrillen bilden), zu jungen Muskelfasern. Ein einkerniger Sarkoblast bildet wahrscheinlich noch nicht Fibrillen; die junge Mukelfaser besitzt schon mehrere Kerne, ehe die erste Streifung auftritt. Längsstreifung ist früher zu sehen als die Querstreifung. Nicht alle Sarkoblasten wandeln sich in junge Muskelfasern um; einige gehen durch einfache Atrophie zugrunde; dies liegt in eigenartigen Verhältnissen der Funktion begründet, in dem die Sarkoplasten, an die ihrer Lage nach bald funktionelle Anforderungen gestellt werden, sich rasch zu Muskelfasern umwandeln, während die anderen nicht funktionell in Anspruch genommenen atrophieren. *Barfurth* hält diesen bei jungen Siredonlarven zu beobachtenden Modus der Regeneration für den einfachsten und zugleich für den typischen, lässt jedoch für ältere Larven und für erwachsene Tiere auch andere Arten der Regeneration gelten. Bei älteren Larven von Rana (fusca und esculenta) hat er andere Verhältnisse der Regeneration gefunden. Hier zeigte sich folgendes: als degenerative Prozesse fanden sich:

1. Scholliger Zerfall angeschnittener Muskelfasern und abgerissener Bruchstücke quergestreifter Substanz; Auftreten von Sarkolyten; blasige Entartung, Verfettung und einfache Atrophie der Muskelsubstanz. Im einzelnen findet sich: in den ersten Tagen nach der Verletzung spielen sich vorzugsweise die Erscheinungen der Rückbildung und Resorption in den der Wunde nahe gelegenen Muskelfasern ab; auch die nicht nur direkt vom Schnitt verletzten Muskelfasern unterliegen der Rückbildung, sondern auch ganz unverletzte. Auch Verfettung und Atrophie der quergestreiften Substanz ist bei der Rückbildung zu beobachten; auch blasige Entartung (*Nauwerck* [43]), indem in den Muskelfasern hyaline Tröpfchen zunächst sich vorfinden, die auch in Form grösserer blasiger Einlagerungen die Muskelsubstanz auftreiben können, kann vorkommen. Wanderzellen und Riesenzellen (Abkömmlinge fixer Bindegewebszellen) treten auf und bemächtigen sich der zugrunde gehenden Muskelsubstanz.

2. Atrophische Wucherung der Kerne in degenerierenden Muskelfasern, Bildung von Muskelzellschläuchen (*Waldeyer*) und von bald absterbenden Sarkoplasten. Die Muskelzellschläuche (mit spindel- und wurstförmigen Zerfallstücken quergestreifter Substanz, mit Sarkolyten vollgestopfte Muskelfasern) sind nach *Barfurth* sicherlich Produkte der Rückbildung, nicht der Neubildung; es unterliegen die Muskelzellschläuche der regressiven Metamorphose und spielen bei der

eigentlichen Regeneration keine Rolle. Zwar sind wohl die in den Muskelzellschläuchen zu beobachtenden Kernteilungsfiguren in progressivem Sinne zu deuten; sie kommen aber für die Regeneration nicht in Betracht, da die daraus resultierenden jungen Zellen wahrscheinlich durch toxische Einflüsse infolge des Zerfalls der quergestreiften Substanz bald wieder zugrunde gehen. Es beginnt erst die eigentliche Regeneration, wenn die Resorption des zerfallenen alten Materials der Hauptsache nach beendigt ist. Als regenerative Vorgänge sah *Barfurth*:

1. Zerspaltung von Muskelfasern der Länge nach, verbunden mit Kernwucherungen der Muskelkörperchen nach postembryonalem Typus; Bildung schmaler Bänder, „bandförmiger Platten". Auftreten von Spindelzellen und Sarkoplasten, (einzelne Faserbündel zerspalten sich der Länge nach in immer kleiner werdende Faserbündel. Manchmal ist die ganze Faser aufgelöst in eine ziemlich weit zerstreute Anzahl von Bündeln, die kernreich und meist spindel- und bandförmig sind. Auch sind spindelzellenartige Bildungen mit zwei oder mehr Kernen nicht selten, die Kerne teilen sich nach der typischen Mitose. Teils bilden diese Abspaltungsprodukte wieder neue Muskelfasern, teils können hierbei auch Muskelzellen frei werden, die die Tätigkeit besitzen, neue Muskelfasern zu bilden).

2. Bildung von Knospen oder Sprossen aus den neugebildeten Muskelfasern; sie laufen vielfach durcheinander und sind ziemlich lang. Aus diesen lösen sich terminal Sarkoplasten ab, schieben sich vor, und bilden, wie auch die Sprossen, junge Muskelfasern. (Zahlreiche Muskelfasern lösen sich an dem einen Ende vollständig auf in eine grosse Menge blasser, meist schmaler, kernreicher Fortsätze; man hat den Eindruck als ob solche Fasern peripher in ein ganzes Bündel ausserordentlich blasser Sprossen auseinanderflössen. In den Sprossen liegen zahlreiche Kerne, oft reihenweise, mit vielen Mitosen; sie hängen mit den alten Fasern zusammen. Aus diesen Muskelknospen werden im Laufe der Regeneration echte junge Muskelfasern. Aus den Knospen treten auch Sarkoplasten aus, aus diesen werden ebenfalls junge Muskelfasern.)

Einen eigentümlichen Standpunkt betreffs der Genese der Muskelzellen bei der Regeneration vertritt eine unter dem Einfluss der *Grawitz*schen Schlummerzellentheorie stehende Arbeit vom *Krösing* (46). Zunächst verwirft er die von den Autoren angegebene Trennung der sich an den verletzten Muskeln abspielenden Degenerationserscheinungen von denjenigen der Regeneration. Diese Trennung

sei eine künstliche, die schollige Nekrose, die z. B. bei Durchschneidung von Kaninchenmuskeln auftritt, bedeute kein Absterben der Fasern, sondern einen Vorgang, bei welchen die scheinbare Regeneration das Bildungsmaterial für neues Gewebe, nämlich die innerhalb der Fasern entstandenen grossen Myoplasten liefert. Alles andere beschreibt *Krösing* wie die Untersucher vor ihm. Längsauffaserung, seitliche Abspaltung, Zerfall in Querscheiben, molekulärer Zerfall, schollige Zerklüftung, Kernvermehrung der Fasern. Nur entstehen die Kerne nicht alle aus präexistenten, sondern bilden sich zum grössten Teil aus in der Faser neu auftauchenden. Aus Wucherung und Abspaltung der Muskelkerne, die sich durch Mitose vermehren, der Gefässwandungszellen und Bindegewebszellen entsteht ein junges Granulationsgewebe, welches in der Regel der Fälle zuerst eine Metaplasie zu „myogenem Bindegewebe" durchmacht, so dass die junge Narbe im Muskel anfänglich keine muskuläre, sondern eine bindegewebige Verbindung der Wundränder herstellt. Ob überhaupt später die Narbe muskulös wird oder nicht, das hängt nach *Krösing* von mancherlei Nebenumständen ab; namentlich von der Dicke der Narbe, von komplizierenden Entzündungen und anderen Faktoren, welche auf weite Strecken hin die bindegewebige Metaplasie des Muskels herbeigeführt haben. Wie die späteren Heilungsvorgänge sich gestalten, beschreibt *Krösing* an einer Schwiele nach Empyem an einer menschlichen Lunge. Zwischen Lungenbasis und Diaphragma, in der Schwiele selbst sieht man ein sehr zartes Bindegewebe mit Parallelfasern von einer so gleichmässigen Beschaffenheit, dass es einigermassen an die Bildung von Sehnen erinnert. In diesem Gewebe treten an Saftspalten Kerne hervor, ferner auch Zellen; es bilden sich Fasern in Zellen um, und anscheinend hat eine Proliferation hier stattgefunden, da man streckenweise Gruppen junger Bindegewebszellen sieht, welche allem Anschein nach von erwachten oder permanenten Zellen hervorgegangen sind. Nahe bei diesen Gruppen sieht man nun die Vorgänge des Erwachens von Myoplasten aus dem myogenen Bindegewebe. Es bilden sich Spindelzellen in den Saftspalten und aus Fasern, dieselben treten miteinander in Anastomose, sie ordnen sich zu gleichmässig starken Bändern, welche nicht mehr mit Bestimmtheit die Grenze der einzelnen Zellen erkennen lassen. Neue Zellen lagern sich hart an diese Bänder an, verschmelzen mit ihnen und tragen so zu ihrer Verdickung bei. (*Krösing* stimmt also ziemlich mit der Ansicht von *Hoffmann* [11], wonach Muskelfasern durch Verwachsung von Spindelzellen ent-

stehen, überein.) Sobald die Bänder eine gewisse Dicke erreicht haben, lassen sie ein eigentümliches Aussehen erkennen, welches lebhaft an das Lichtbrechungsvermögen der Muskelfasern erinnert. Hin und wieder ist etwas Längsstreifung erkennbar, aber nur ausnahmsweise findet man eine Andeutung von Querstreifung. *Krösing* lässt dann weiter die fertige Muskelfaser sich in Bindegewebe zurückverwandeln, also zur Bildung myogenen Bindegewebes Veranlassung geben. Nach Inhalt und Auffassung muss der Arbeit *Krösings* wissenschaftlicher Wert abgesprochen werden.

Kirby (47) experimentierte an Kaninchen. Die Wadenmuskeln wurden umschnürt, und die Ligaturen nach 3—3½ Stunden gelöst und die Muskeln nach verschiedenen Zeiten bis zu 60 Tagen untersucht; um die Abhängigkeit der Regeneration von dem Nervensystem zu prüfen, wurde bei einer Versuchsreihe 5 und 10 Tage vor der Verletzung der Wadenmuskeln der Nervus ischiadicus durchschnitten. *Kirbys* Resultate stimmen im grossen ganzen mit denen von *Askanazy* (38) und *Nauwerck* (43) überein. Die ersten Veränderungen an den Muskelkernen nach der Verletzung bestehen in Vergrösserung der Muskelkerne (namentlich in die Länge), in Chromatinvermehrung, in Teilung in Bruchstücke. Vom zweiten Tage an vermehren sich die Kerne durch Mitose. Die kontraktile Substanz wird durch die Verletzung zerquetscht und vielfach zerrissen. Die Muskelstümpfe zeigen verschiedene Gestalt. Bemerkenswert ist, dass je nach der Schwere der Läsion der Degenerationsgrad verschieden ist und, dass der Verlauf der Heilung durch die Schwere der primären Läsion stark beeinflusst wird. Geringe Reaktion des Bindegewebes (bei nur geringer primärer Läsion), lässt die Regenerationserscheinungen an der Muskulatur besonders kräftig zutage treten. Bei abgesprengten Muskelstücken pflegen sehr bald die Erscheinungen der Nekrose, hyaline und wachsartige Degeneration, nachher scholliger Zerfall sich einzustellen. Kleine abgesprengte Muskelstücke können jedoch auch am Leben bleiben und sich weiter verändern. Zu erwähnen ist ferner die starke Ungleichheit der mikroskopischen Bilder der Regeneration bei zeitlich gleichen Präparaten. So lässt sich keine Gesetzmässigkeit im Verlaufe derselben feststellen; Zeitangaben haben daher nur relativen Wert. Die mitotische Wucherung zeigt sich vom zweiten Tage ab und findet sich unter Umständen auch noch nach 60 Tagen. Sie erreicht die grösste Höhe in der zweiten Hälfte der ersten und in der zweiten Woche. Zunächst tritt sie im Bindegewebe auf und an den Gefässen (so entsteht ein Keimgewebe, das später

zu Bindegewebe wird); dann an Muskelkernen, die frei sind mit ihrem zugehörigem Plasma, sowie auch an solchen, die noch innerhalb schön quergestreifter kontraktiler Substanz liegen; so kommt es zur Bildung von Muskelzellen und auch Muskelzellschläuchen. Von der zweiten Woche an fanden sich auch unregelmässig gestaltete protoplasmatische Massen mit vielen Kernen) (Riesenzellen). Der Befund derselben kann zu den verschiedensten Zeiten wechseln. Sie bilden sich zunächst aus gewucherten Muskelzellen. Auch abgesprengte Muskelstücke, die nicht abgetötet sind, können sich unter Vermehrung ihrer Kerne und allmähliche Umwandlung ihrer kontraktilen Substanz in eine protoplasmatische Masse in Riesenzellen umwandeln. Diese Riesenzellen können Stücke abgestorbener Muskelsubstanz in sich aufnehmen (Phagozytose). Schon gegen Ende der ersten Woche kann Zerspaltung der Faserstümpfe auftreten, die Spaltungsprodukte können auswachsen und durch Knospenbildung zur Bildung langer Muskelbänder führen. Auch findet sich Knospenbildung von den alten Faserstümpfen aus ohne vorherige Längsspaltung. Aus dem Keimgewebe, das aus wuchernden Muskelzellschläuchen, Riesenzellen, Muskelsprossen und Knospen besteht, bildet sich weiterhin ein wirkliches neues Muskelgewebe. Man kann fertiges Muskelgewebe nach 25 Tagen finden; in anderen Fällen nach 60 Tagen. In der Muskelnarbe verlaufen die Fasern unregelmässig, sind unregelmässig dick und zeigen, selbst wenn die Verletzung nur geringfügig war, Abweichung von der axialen Richtung. Die jungen Fasern stehen mit den alten Fasern sowohl der oberen wie der unteren Stücke in nachweisbarer Verbindung, oft so, dass aus der kontraktilen Substanz der alten Fasern zwei oder mehr Fasern in divergentem Verlauf sich abzweigen. Nach *Kirby* ist die Genese dieser Fasern aus Knospen und Sprossen alter Fasern (*Neumann, Nauwerck*) nicht der einzigste Bildungsmodus. Auch die Muskelzellen machen einen progressiven Entwickelungsgang zu Muskelfasern durch, ebenso die Riesenzellen. Es stellen diese vielkernigen Protoplasmamassen nichts anderes dar als Knospen, die aber nicht im Zusammenhang mit alter kontraktiler Substanz stehen. Beide müssen für physiologisch gleichwerte Bildungen angesehen werden. Es kann so neben der Neubildung der Muskelfaser durch Aussprossen von alten auch eine diskontinuierliche Bildung von solchen erfolgen, in denen die durch Wucherung von Muskelzellen entstandenen Protoplasmamassen sich mit alten Fasern in Verbindung setzen und alsdann dieselbe Umbildung eingehen wie die Sprossen. Wesentlich

erscheint ihm die Regeneration aus dem Sarkoplasma; ob dieses Sarkoplasma mit den primären Fasern in Zusammenhang steht oder nicht, ist für die Regeneration irrelevant und nicht von prinzipieller Bedeutung. Bemerkenswert ist das weitere Resultat der Untersuchungen *Kirbys*, dass Nervendurchschneidung die Muskelregeneration in keiner Weise behindert und, soweit erkennbar, überhaupt gar nicht beeinflusst.

Morpurgo (48) exstirpirte neugeborenen weissen Ratten kleine Stückchen Extremitätenmuskel und glaubt durch seine Untersuchungen den Beweis geliefert zu haben, dass die bei jungen Ratten vorhandenen nicht differenzierten, normalerweise auf karyokinetischem Wege sich vermehrendem Muskelemente nicht fähig sind, durch stärkere Wucherung künstlich herbeigeführte Substanzverluste des Muskelgewebes zu regenerieren. *Motta Coco* (49) leitet bei der Regeneration die jungen Muskelfasern aus den Muskelkernen ab. (zit. nach *Barbaci* Centralbl. f. Path. Bd. X. p. 510.)

Soudakewitsch (50) beobachtete an trichinös erkrankter Muskulatur von Ratten und von Menschen Wucherungen der Kerne der Muskelfasern. Diese Kerne umgeben sich mit einer gewissen Menge von Protoplasma und nehmen phagozytär die schollig zerklüftete degenerierte kontraktile Substanz in sich auf. Er bestätigt so die Angaben seines Lehrers *Metschnikoff* (La phagocytose musculaire. Annales Pasteur 1892), der bei der Rückbildung der Schwänze der Batrachierlarven (alytes obstetricans, Hyla arborea) ebenfalls die Muskelzellen starke Phagocytose ausüben sah.

Eine hervorragende Stellung in der Literatur über Muskelregeneration nimmt die Arbeit von *Volkmann* (51) ein. *Volkmann* sieht die Ursache der auffallenden Erscheinung, dass die berufensten und geübtesten Untersucher auf dem so sehr viel bearbeitetem Gebiet der Regeneration sich noch nicht einmal über die wichtigsten Fragen haben einigen können, nur zum Teil in der Verschiedenheit der Untersuchungsobjekte und Untersuchungsmethoden und nur teilweise in der Schwierigkeit des Themas, sondern hauptsächlich darin, dass die Autoren nur eine Art von Muskelläsion erzeugten und die darauffolgenden Vorgänge von Neubildung untersuchten. Es ist nun aber unter den verschiedenen Bedingungen die Erscheinungsweise der regenerativen Vorgänge eine verschiedene; je nach der Wahl der Experimente und der Versuchstiere ist der Ersatz der zugrunde gegangenen Substanz ein qualitativ und quantitativ ganz verschiedener. So stellt *Volkmann* die Forderung auf, die Neubildung des quer-

gestreiften Muskelgewebes von möglichst vielen Seiten zu betrachten und alle einzelnen Erscheinungsweisen derselben zu berücksichtigen und bei einer Schilderung der wesentlichsten Momente dieses Entwickelungsvorganges sich vorzugsweise an diejenigen mikroskopischen Bilder zu halten, welche den Vorgang am reinsten d. h. am wenigsten durch nebenhergehende Prozesse gehindert und beeinträchtigt zeigen. Das Hauptmoment, welches einer reinen Regeneration hindernd in den Weg tritt, ist nach dem Urteil aller Beobachter eine starke Entzündung und die daraufhin immer eintretende Bildung einer umfangreichen Bindegewebsnarbe. Die Regeneration nach Verletzungen ist keineswegs der einfachste Fall. *Volkmann* untersuchte ein äusserst umfangreiches Material an Menschen und Säugetieren. Sein Untersuchungsmaterial teilt er in zwei Gruppen. Die erste umfasst diejenigen Muskelschädigungen, welche ganz vorwiegend die kontraktile Substanz allein betreffen, das Sarkolemm zunächst schonen und das Bindegewebe nur nebensächlich beteiligen. (Typhusmuskulatur, Frostschädigung der Muskulatur, Hitzeeinwirkung.) Die zweite umfasst diejenigen Muskelläsionen, bei welchen nicht nur Degeneration der kontraktilen Substanz, sondern ausgedehnte Nekrose derselben mit sofortigem Verlust der Sarkolemmschläuche und gröberen Kontinuitätstrennungen auch des Muskelbindegewebes stattfinden. In diese Kategorie gehören im wesentlichen alle Traumen, welche das Muskelgewebe treffen können, und welche experimentell zum Studium der Muskelregeneration hervorgerufen worden sind (Quetschungen etc.). Die erste Gruppe enthält die einfacheren, die zweite die komplizierteren Vorgänge; denn bei der zweiten Gruppe handelt es sich eben nicht nur um das relativ reine Bild der Muskelwiederbildung, sondern es kommt noch die Alteration und die sehr energische Regeneration des Bindegewebes dazu, welche das mikroskopische Bild zu einem sehr verwickeltem machen. An den Typhusmuskeln beschreibt *Volkmann* körnige und wachsartige Degeneration der Fasern, Kernwucherung, Ausbildung von Muskelzellen und Muskelzellenschläuchen. Die Muskelzellenbildung nimmt von den Kernen der degenerierten Fasern ihren Ausgang; dort findet sich die Regeneration aus Muskelzellen, wo die Muskulatur gänzlich degeneriert ist, wo alle kontraktile Substanz schollig zerfallen ist, und in der direkten Umgebung keine normale Faser und auch kein Faserstumpf mehr zu sehen ist. Hierin sieht *Volkmann* .einen Beweis, dass erhaltene Fasern oder Faserstümpfe zur Regeneration nicht erforderlich sind, dass hier also auch von einer Knospenbildung nicht die Rede sein kann. Die

Wachstumsenergie und Neubildungsenergie ist an den verschiedenen Fasern jedoch verschieden. Für alle lässt sich jedoch sagen, dass in kurzer Zeit die Zwischenräume zwischen den Schollen und Klumpen der Bruchstücke vollkommen mit Muskelzellen erfüllt sind, die alle nur einen oder wenige Kerne enthalten, und von denen ein Teil sich rund um die Schollen herumlagert und sie zur Resorption bringt, indem die Muskelzellen unter Lakunenbildung nach Art von Osteoklastenzellen das resorbierte Material der scholligen Klumpen zum eigenen Wachstum verwenden. Die bald spindelförmigen Muskelzellen wachsen in die Länge unter Kernvermehrung; so kommen bandartige Elemente zustande. Es geht die Regeneration bei völligem Zerfall der kontraktilen Substanz im Sarkolemm ganz vorwiegend von denjenigen Muskelkernen resp. Zellen aus, welche an Ort und Stelle am Sarkolemm liegen geblieben sind. Diese wuchern lebhaft und erreichen rasch eine Ausbildung zu Muskelfasern, während bei weitem die meisten der zentral gelegenen Zellen ebenso wie die den Wachstropfen anliegenden Resorptionszellen einem schnellen Untergang verfallen. Mehrkernige Zellgebilde kommen auch dadurch zustande, dass das Protoplasma der durch das Zerreissen der kontraktilen Substanz frei werdenden Kerne sofort zusammenfliesst, so dass die meisten derjenigen Kerne, welche zwischen je zwei Schollen gelegen sind, in eine grosse gemeinsame, helle Protoplasmamasse von beliebiger, unregelmässiger Gestalt eingebettet sind. So kommen grosse Protoplasmaklumpen von 3—40 Kernen zustande. Die Wucherung der Kerne der Muskelzellen geht fast nur auf dem Wege der Karyokinese vor sich, die reihenförmige Kernwucherung vor Beginn des Zerfalls dagegen amitotisch, durch direkte Kernteilung. In den grösseren Zellen und in den langen Spindeln, deren Gestalt schon in die bandförmigen und faserförmigen Gebilde übergeht, sind keine Mitosen mehr zu sehen. *Volkmann* meint, dass in den vorgerückteren Stadien bei jungen Muskelfasern ebenso wie bei den allerersten Wucherungsvorgängen der alten der amitotische Typus der Teilung, in dem Stadium der lebhaften Zellenbildung und Zellteilung dagegen der mitotische Typus der überwiegende ist. Die weiteren Schicksale der Muskelzellen gehen nach drei Richtungen hin vor sich:

Der eine Teil übernimmt die schon erwähnte Resorption der Reste der alten kontraktilen Substanz, um dann zugrunde zu gehen; der andere atrophiert und degeneriert auf verschiedene Weise und verschwindet wieder, ohne dass seine Existenz einen bleibenden Effekt hinterlässt, der dritte entwickelt sich zu jungen Muskelfasern.

Es werden die Muskelzellen in ihrer Mehrheit einkernig angelegt, viele jedoch auch von vorneherein mehrkernig und vielkernig, indem sich von der Faser vielkernige, grosse Protoplasmamassen abtrennen; auch die Abspaltungen grösserer Zellpartien teilen sich zuweilen weiter, und so können anfänglich grosse vielkernige Körper in lauter einzelne, kleine Zellen zerfallen. Es besteht also die Neubildung der Muskelfasern beim Typhus in dem Auswachsen einzelner ursprünglich einkerniger Spindelzellen zu Muskelfasern, entspricht also völlig dem Typus der Muskelneubildung während der ersten Fötalmonate. Analog dieser einfachsten Art der Regeneration ist die Entwickelung solcher Muskelzellen zu Muskelfasern, welche nicht von einem, sondern von mehreren Muskelkernen abstammen, welche aber im übrigen sich genau so weiterbilden wie die primär einkernigen. Die Spindelzellen wachsen unter Kernvermehrung in die Längsrichtung aus, es tritt Längsstreifung, dann Querstreifung auf. Beim Wachstum der mehrkernigen Protoplasmahaufen kommen gabelig geteilte Bildungen dadurch zustande, dass die wachsende Zellmasse auf einen Widerstand stösst, z. B. auf weniger weit entwickelte Muskelzellen. Es tritt dann ein Vorbeiwachsen rechts und links in der Gestalt zweier Fortsätze ein. Das Resultat ist: zwei selbständig weiterwachsende junge Fasern, welche in der Gegend ihres Ursprungs noch zusammenhängen und sich sonst wie die aus einkernigen Muskelzellen hervorgegangenen Fasern weiter entwickeln. Auch direktes Weiterbilden der ursprünglich vielkernig angelegten Protoplasmamassen ohne vorherige Spaltung in einzelne Zellen kommt vor. Auch findet sich Verschmelzung und Vereinigung mehrerer Zellen und Weiterbildung zu einer Faser. Knospenbildung hat *Volkmann* bei Typhus nie beobachten können.

Die Muskelregeneration nach der Erfrierung hat *Volkmann* bei verschiedenen Fällen von Frostgangrän bei Menschen sowie an experimentell gewonnenem Material am Kaninchen studiert. Es findet sich scholliger Zerfall der kontraktilen Substanz, Erstarrung der Fasern mit Erhaltung der Muskelquerstreifung, Zerfall der Quere nach, Zugrundegehen der Fasern, Kernvermehrung der vorhandenen Muskelkerne, Muskelzellbildung. Die Muskelzellen werden zu jungen Spindelzellen, welche dann unter Längenwachstum sich in junge Fasern umbilden. Häufig kommt hier eine Aneinanderlagerung zu Spindelzellverbänden (*Nauwerck*) vor. Die neu gebildeten Spindelzellen können sich mit dem Stumpf und dem Sarkolemm der alten Fasern in Verbindung setzen. Längsteilungen und Abspaltungen von Teilen der jungen Fasern durch Auseinanderweichen der lockeren

zarten Fibrillen am Ende oder an den Längsseiten der Zellkörper ist häufig zu beobachten. Ein Zusammenhang der alten und jungen Fasern wird dadurch hergestellt, dass sich der eine Teil der regenerierten Fasern am Sarkolemm der alten Fasern und an den Muskelfasern selbst inseriert; die übrigen endigen frei zwischen den anderen Fasern. Über die Bildung des Sarkolemms an den jungen Muskelfasern kann *Volkmann* nichts aussagen. Wahrscheinlich entsteht dieses sehr spät. Auch kontinuierliches Auswachsen der alten Faserstümpfe zu jungen Fasern, also echte terminale Knospenbildung kommt vor. Nach *Volkmann* ist das Wesentliche des Prozesses der Knospenbildung eine Wucherung der Muskelkerne und ihres Protoplasmas, welche in Kontinuität mit dem Faserstumpf stattfindet. Er fasst die Vorgänge der Muskelzellbildung und der Knospenbildung prinzipiell als gleichwertig auf und betrachtet sie nur als verschiedene Erscheinungsweisen eines und desselben Regenerationsvorgangs. Je nach den verschiedenen Verhältnissen tritt die Neubildung in der Form diskontinuierlicher Muskelzellen oder kontinuierlicher Knospen auf, oder man findet Kombination beider Typen. das Wesentliche bleibt die Wucherung der Kerne und ihres Protoplasmas als Urform für jede regenerierte Muskelfaser. Eine Knospenbildung durch aktive Wucherung der kontraktilen Substanz allein oder mit nur nebensächlicher Beteiligung der Kerne kann *Volkmann* nicht anerkennen.

Bei Trichinose (an Menschenmaterial und experimenteller Trichinose-Erkrankung beim Kaninchen) hat *Volkmann* keine Regeneration von Muskelsubstanz gesehen.

Über die Muskelregeneration nach Verletzungen (Experimente mit der *Kraske*schen (24) Karbolglyzerininjektion beim Menschen und beim Kaninchen, Schnittwunden und Exzisionen am Kaninchen und Hunde, Kauterisationen mit glühender Nadel und Thermokauter, Muskeltransplantation am Kaninchen und am Hunde, Muskelnekrose nach Umschnürung) sind die Angaben *Volkmanns* folgende:

Jede Verletzung erzeugt im Muskelgewebe ausser der Kontinuitätstrennung der Muskelfasern noch eine grössere oder geringere Nekrose der kontraktilen Substanz, Zerstörung des Sarkolemms und des interfaszikulären Bindegewebes. Hierin gleichen sich alle Verletzungen, nur graduell wirken sie verschieden. *Volkmann* beschreibt wieder Wucherung der Muskelkerne, die mehrere Tage lang anhält, Muskelzellbildung, daneben erfolgt von seiten der Umgebung der Wunde respektive der Nekrose eine entzündliche Reaktion, deren

Intensität sich nach der Art des Traumas richtet. Auswanderung von Leukozyten, Ausscheidung von Fibrin, seröse Durchtränkung der Umgebung der Wunde, besonders der nekrotischen Muskelpartien, und Einwanderung von Wanderzellen, sodann Bildung von Muskelzellschläuchen. Durch die Bildung der Muskelzellen wird eine Trennung des erhaltenen lebensfähigen Teiles der Faser von dem nekrotischen herbeigeführt. Die Bildung von Muskelzellen geschieht nicht nur von den Faserstümpfen aus, sondern auch die sekundär schollig und körnig degenerierten Faserabschnitte produzieren aus den Muskelkernen massenhaft Muskelzellen. Muskelzellschläuche sind vom zweiten und fünften Tage an ausgebildet und erhalten sich wochenlang. Zwischen dem dritten und fünften Tag nimmt ein Teil der Muskelzellen Spindelform an und vermischt sich mit den gleichfalls stark gewucherten bindegewebigen Granulationszellen, so dass dann ein Gemenge von Granulations- und Muskelzellgewebe vorhanden ist. In diesem Keimgewebe finden sich auch muskuläre Riesenzellen, die teils durch Konfluieren mehrerer einzelner Muskelzellen entstehen, teils sich von vorneherein aus einkerniger Anlage entwickeln, teils sind sie Abspaltungsprodukte alter Fasern. Die Mehrzahl der Muskelzellen und der Zellschläuche geht zugrunde, durch Verfettung und Atrophie infolge Erdrückung durch das kräftigere, bindegewebige Granulationsgewebe, jedoch bilden sich auch einzelne derselben zu Muskelfasern weiter um.

Weitere Neubildung von Muskelfasern findet durch Knospenbildung und zwar durch terminale statt; von etwa fünf Tagen an findet man regeneratorische Veränderungen an Faserstümpfen, Vermehrung der letzten Muskelkerne, welche sich in einer Gruppe am Ende des Stumpfes anhäufen, und eine Ansammlung von Protoplasma um dieselben. Die weitere Entwickelung der Endknospen schreitet so vor, dass unter Kernvermehrung das Protoplasma sehr rasch in die Länge wächst; während die weiche protoplasmatische Spitze der Fortsätze sich in dem weichen jungen Keimgewebe von Granulations- und Muskelzellen vorschiebt, wird das Protoplasma weiter rückwärts fibrillär, und unterscheidet sich bald nicht mehr wesentlich von der fibrillären kontraktilen Substanz der alten Faser. Eine bestimmte Grenze zwischen den beiden ist schon nach wenigen Tagen der Wucherung nicht mehr zu finden. Die Längsachsen der jungen Fasern sind entweder geradlinige Fortsätze der alten Fasern oder von dieser Richtung abbiegende. Sehr häufig wachsen von vorneherein die jungen Fasern in wirrer Richtung durcheinander. Be-

merkenswert ist, dass die Richtung junger Muskelfasern, welche von den am Grunde der Substanzverluste vorbeiziehenden Fasern ausgehen, immer eine nach dem Zerstörungsherd hin abbiegende ist. Die laterale Knospenbildung ist nach *Volkmann* sehr selten. Er sieht den Grund hierfür in dem Widerstand, welchen die wachsenden Muskelkerne an den Sarkolemmschläuchen finden. *Volkmann* leitet den grössten Teil der Muskelneubildung nach Verletzungen von der Knospenbildung der Faserstümpfe, den kleineren von den Muskelzellen ab. Zwischen beiden besteht jedoch kein prinzipieller Unterschied, indem es gleichgültig ist, ob am Stumpf einer Muskelfaser, oder wenn sie gespalten ist, an ihrem Ende das Sarkoplasma um die vermehrten Kerne wuchert, oder ob eine Anzahl von Kernen, mit ihrem Protoplasma losgelöst, Riesenzellen bildet, oder ob einzelne Kerne mit ihren Protoplasmahöfen kleine Muskelzellen bilden, immer bestehen diese Urzustände junger Muskelfasern aus gewucherten Kernen der alten Fasern und einer Anhäufung von Sarkoplasma um sie herum. Die quantitative Regeneration des Muskelgewebes ist verschieden je nach Grösse des bei der Verletzung gesetzten Substanzverlustes. Sie ist nur beim Typhus und bei der Erfrierung so gross, dass sie funktionelle Bedeutung gewinnt.

Galleoti und *Levy* (52) setzten Muskelverletzungen an verschiedenen Tieren, Meerschweinchen, weissen Mäusen, Kröten, Fröschen, Salamandern; die Beobachtung der regenerierten Teile fand in verschiedenen Perioden statt. Es verhalten sich nach *Galleotis* und *Levys* Untersuchungen die verschiedenen Elemente der Muskelfaser, also Sarkolemm, Fibrillen, Sarkoplasma und Kerne bei dem Regenerationsprozess bei den verschiedenen Tieren verschieden, und sie sind daher der Meinung, dass die Tatsache der Muskelregeneration sich nicht unter allgemeine Gesetze bringen lässt, sondern dass man sich damit begnügen muss, die verschiedenen Arten zu beschreiben, wie dieser Prozess vor sich geht.

Ihre Mitteilungen beziehen sich auf den Regenerationsprozess bei dem Salamandra maculata und bei der Kröte. Die Hauptfrage ist nach ihrer Meinung die: Gehen in die Bildung der neuen Fasern Teile der Elemente der alten (Sarkolemm, Sarkoplasma und Fibrillen) ein, oder sind diese Elemente unfähig zu dieser Umwandlung und gehen nach Läsion zugrunde, so dass bloss die Kerne zur Reproduktion des Gewebes übrig bleiben?

Der Regenerationsvorgang an Salamandra macul. wurde an einem Tier beobachtet, dem der Schwanz wiederholt abgeschnitten wurde,

und bei dem die Stümpfe des Schwanzes in verschiedenen Perioden, von wenigen Tagen an bis zu 1½ Monaten untersucht wurden.

Die Reproduktion des Muskelgewebes beginnt erst nach dem Ende der zweiten Woche, wenn sich vom Stumpfe des Schwanzes schon ein mit Epidermis bedeckter Kegel von 4—5 mm Höhe erhebt. Die durchschnittenen Fasern zeigen keine deutliche Doppelstreifung mehr, sie sind wie eingeschrumpft und färben sich ganz unregelmässig. Nach ungefähr 15 Tagen erscheinen dann die alten Fasern immer dünner und kompakter, man erkennt an ihnen keine einzelnen Kerne mehr. Daneben beginnen die neuen Muskelelemente zu erscheinen, welche offenbar von den Kernen der alten durchschnittenen Fasern herkommen. Man sieht dann oft, in der Gegend der durchschnittenen Fasern, dass einige Kerne halb aus den alten Fasern aus- und in das Narbengewebe eingetreten sind, und in der Faser erscheint deutlich ein leerer Raum zwischen den Fibrillen, welcher die Stelle anzeigt, wo der Kern lag. In etwas weiter vorgerückterer Periode sieht man einige Kerne jenseits des Narbengewebes ohne Verbindung mit den Fasern, aus denen sie ausgetreten sind, in denen man aber noch den früher von ihnen eingenommenen Platz erkennt. Als Muskelkerne charakterisieren sich diese Kerne durch ihre ovale, längliche Gestalt, wodurch sie sich von den Bindegewebskernen unterscheiden, welche rund oder pyramidal sind, durch ihren viel grösseren Reichtum an Chromatin, durch ihre bedeutende Grösse. Um die Kerne findet sich wenig körniges Protoplasma, dessen Menge immer noch zunimmt. Wahrscheinlich geht die Trennung der Kerne von den Fasern so vor sich, dass die durchschnittenen Fasern immer kleiner werden und sich von den Kernen zurückziehen. Durch Karyokinese vermehren sich diese, mit einer mässigen Menge Protoplasma umgebenen, zu individuellen selbständigen Elementen gewordenen Kerne und bringen so Sarkoplasten hervor. Es sind ovale oder spindelförmige mit homogenem, körnigen oder in einer vorgerückteren Periode feingestreiften Zytoplasma mit einem einzigen ovalen Kern in der Mitte. Die Sarkoplasten fangen bald an, das Aussehen von doppeltgestreiften Fasern zu zeigen. Zuerst verlängern sie sich und werden spindelförmig, die Kerne nehmen an Zahl zu, und an ihrer Seite erscheinen Fibrillenbündel, welche zu Anfang kurz und dünn und kaum zu unterscheiden sind und später an Länge und Dicke zunehmen; dann fahren die Kerne fort sich zu vermehren, ordnen sich in Reihen längs der Achse der Faser und in den zwischen ihnen sich bildenden Räumen werden zarte Fibrillen sichtbar. Wenn die

Querstreifung erschienen ist, zeigen die jungen Fasern scharfe Umrisse. *Galleoti* glaubt, dass dann die Bildung der Sarkolemms schon begonnen habe; genaue Beobachtungen fehlen ihm aber über diesen Punkt. In dieser Periode vermehren sich die Kerne ziemlich schnell durch direkte multiple Teilung. Später sind die alten und jungen Fasern an der Stelle des Schnittes kaum mehr zu unterscheiden. Es entstehen also bei Salamandra maculata die jungen Fasern niemals direkt aus den alten durch Längsspaltung der Achse (*Weissmann*) oder Knospung (*Nauwerck* [43], *Barfurth* [45]), sondern allein die Kerne übernehmen den Wiederaufbau der neuen Fasern, indem sie sich von den durchschnittenen Fasern trennen und einen embryonalen Zwischenzustand durchmachen. (Sarkoplasten.) Die anderen Elemente der alten Muskelfasern (Fibrillen und Sarkolemma) nehmen also durchaus nicht an der Bildung der neuen Fasern teil, sondern fallen degenerativen Zuständen anheim. Die Vermehrung der neuen Muskelelemente erfolgt nur im Zustande der Sarkoplasten ohne fibrilläre Differenzierung ihres Protoplasmas und zwar karyokinetisch. Wenn die Fibrillenbündel erschienen sind, hat die Kernvermehrung keinen anderen Zweck als die neuen Muskelfasern vielkernig zu machen. *Galleoti* beschreibt also den Typus der Kernteilung bei der Regeneration bei Salamandern wie bei den Säugetieren, also direkte Teilung in den alten Muskelfasern, Karyokinese in den Sarkoplasten mit homogenem Protoplasma oder mit blosser Längsstreifung und direkte multiple Teilung in den jungen Muskelfasern, welche die Doppelstreifung zeigen.

Bei Kröten (Bufo vulgaris) wurden zur Untersuchung der Regeneration teilweise die Oberschenkelmuskeln durchschnitten, und die operierten Muskeln nach 12, 22 und 30 Tagen untersucht. Die mikroskopische Untersuchung ergab in den verletzten Muskeln ein ziemlich dichtes Narbengewebe, aus einer fasrigen Schicht von sprossenden Bindegewebselementen, aus neugebildeten Gefässen, aus einer sehr grossen Menge von Leukozyten und an einigen Stellen auch aus roten Blutkörperchen bestehend. Dieses Gewebe war in kürzlich operierten Muskeln reichlicher wie in den seit längerer Zeit verletzten. Nur diejenigen Fasern zeigen sich degeneriert, welche bei dem Schnitt mehr oder weniger verletzt worden waren. Die kontraktile Substanz zerfällt in Schollen (Sarkolyten). Die Schnelligkeit der Degeneration und des Absterbens der Faser ist abhängig von der Art, wie der Schnitt die verschiedenen Fasern getroffen hat; die in ihrem mittleren Teil durchschnittenen Fasern verfallen schnell; diejenigen, von

denen nur das eine Ende abgeschnitten war, degenerieren langsam, wobei die Degeneration an der verletzten Stelle anfängt und sich dann über die ganze Faser erstreckt. Längs solcher Fasern zeigen sich die verschiedenen Grade von Degeneration. Der Sarkolemmschlauch bleibt für einige Zeit mehr oder weniger unversehrt; auch einige von den Muskelkernen erhalten sich unverändert, von ein wenig Sarkoplasma umgeben, mitten in dem Zerfall. Während diese selbständig werden und sich von der Muskelfaser ablösen, welche zerfällt, gehen die anderen Kerne zugrunde. Daneben lässt sich fettige Entartung und Tropfenbildung innerhalb der Sarkolyten der Fasern nachweisen. Da alle durchschnittenen Fasern dem schnellen Degenerationsprozess unterliegen, so ist es leicht zu begreifen, dass niemals, wie von *Neumann* (15, 16), *Nauwerck* (43) und *Barfurth* (45) angegeben worden ist, Längsteilung und Knospung beobachtet werden kann. Auch an den unversehrten Fasern konnte *Galleoti* nichts Ähnliches beobachten. Es haben diese also mit dem Regenerationsprozess nichts zu tun. Die Entstehung der neuen Muskelelemente kommt bei der Kröte wie beim Salamander durch Sarkoplasten zustande. Diese stammen von den bei dem Zerfall der durchschnittenen Fasern unverletzt gebliebenen Kernen; die Kernvermehrung findet bei der Kröte während des ganzen Regenerationsprozesses immer durch direkte Teilung statt; *Galleoti* hat bei diesem Tiere niemals karyokinetische Vorgänge angetroffen. Diese Sarkoplasten erlangen sehr schnell das Aussehen von echten Muskelfasern mit Doppelstreifung, die im Anfang blass, später deutlich wird. Auch bei der Kröte hat *Galleoti* niemals beobachten können, wie und wann sich das Sarkolemm um die neuen Muskelelemente bildet. Seine Resultate fasst *Galleoti* zusammen:

Bei der Kröte wie beim Salamander geht die gestreifte Substanz der durchschnittenen Fasern unfehlbar zugrunde und trägt nicht zum Aufbau der neuen Muskelelemente bei, welche von den bei diesem Zerstörungsprozess erhaltenen Kernen abstammen. Die Reproduktion der Muskelfasern geschieht von den Muskelkernen aus durch ein Zwischenstadium (Sarkoplasten), und nur während dieses Stadiums ist die Vermehrung der Zahl der Fasern möglich.

Ziegler (53) lässt bei der Regeneration die neuen quergestreiften Muskelfasern aus einer Wucherung der Muskelkörperchen hervorgehen, welche zugleich mit der Bildung grösserer Protoplasmamassen verbunden ist, die in Form verschieden gestalteter Knospen von den Enden der erhaltenen Muskelfasern in das Narbengewebe eindringen und sich weiterhin in quergestreifte kontraktile Substanz umgestalten.

Andere Zellen vermögen Muskelfasern nicht zu bilden, und es vollzieht sich die Neubildung demgemäss meist im Zusammenhang mit den alten Fasern. Es können indessen auch aus der Verbindung mit alten Muskelfasern losgelöste Muskelzellen unter günstigen Bedingungen kontraktile Substanz bilden, welche sich, falls sie in geeigneter Weise innerviert wird, auch erhält.

Saltikow (54) experimentierte an Kaninchen, denen entzündungserregende Agentien (speziell HgCl) in die Vena fem. injiziert wurden. Nach 7 Stunden fand er an den Muskelfasern Vergrösserung der Muskelkerne, Vermehrung derselben, hyaline, wachsartige, vakuoläre Degeneration der kontraktilen Substanz. Die Muskelkerne wuchern immer stärker, die einzelnen Zellen werden frei und zeigen häufig phagozytäre Eigenschaften, indem sie Teilchen degenerierter kontraktiler Substanz in sich aufnehmen. Vom vierten Tage an bekommen viele Muskelzellen das Gepräge von spindelförmigen Sarkoplasten. Am siebten Tag findet man schon neugebildete junge Fasern. *Saltikow* fasst die Wucherungserscheinung am Muskelgewebe als entzündliche auf. Hierfür hält er den Umstand beweisend, dass man die Wucherungserscheinungen am Muskelgewebe schon sehr zeitig trifft und zwar in Fällen, wo von Regeneration noch keine Rede sein kann. *Saltikow* hat den Eindruck, dass die reaktive Wucherung und die Degeneration zwei gleichwertige Folgen der Reizwirkung sind, welche sich in verschiedener Weise miteinander kombinieren können. Es sind somit die entzündlichen Erscheinungen am Bindegewebe und an den Gefässen mit den Veränderungen an den Muskeln als gleichwertig aufzufassen; ein und derselbe Entzündungsprozess verursacht die Veränderuugen sowohl der Muskelfasern wie der Bindegewebszellen und der Gefässe; die Veränderungen sind einander koordiniert. Bei der Art und Weise der Neubildung der Muskelfasern hält *Saltikow* mit *Volkmann* (51) und *Kirby* (42) die Hauptstreitfrage, ob die Regeneration kontinuierlich oder diskontinuierlich erfolgt, für keine prinzipielle. Er glaubt, dass die neuen Fasern jedenfalls aus einem neugebildeten Sarkoplasma entstehen (nicht aus der bereits differenzierten kontraktilen Substanz). Ob nun dieses Sarkoplasma in Zusammenhang mit der alten kontraktilen Substanz bleibt und hier Fasern produziert (Knospung, Spaltung) oder ob die bildenden Elemente (Sarkoplasten und Gebilde, welche Riesenzellen, bandartige Elemente, kernreiche Platten, Muskelplatten etc. genannt werden) frei werden und dann erst Fasern bilden, ändert prinzipiell an der Sache nichts. Aus vielen Erfahrungen hat *Saltikow* den Eindruck

gewonnen, dass beides vorkommt. Auch an Menschenmaterial (Phlegmone) hat *Saltikow* dieselben Veränderungen beobachten können.

Zeliony (55) verursachte Injektionen von diluiertem Schlangengift unter die Häute und unter die Muskulatur des Unterschenkels von Kaninchen. Muskelstückchen wurden zu verschiedenen Zeiten (von ½ Stunde an bis 26 Tage) nach der Einspritzung untersucht. Er fand Vermehrung der Muskelzellkerne schon 10 bis 12 Stunden nach der Einspritzung. Diese sondern sich vom Muskelzerfall ab und umgeben sich mit ganz deutlich ausgesprochenem Protoplasmasaum. Es bilden sich also aus den Muskelfasern Sarkoplasten (Myoplasten), im Inneren ihres Plasmas finden sich öfters Zerfallstückchen von Muskelfasern. Auch Fetttröpfchen findet man im Plasma. *Zeliony* hält dieses nicht für einen Degenerationprozess, sondern für Fettinfiltration, welche einen starken Stoffwechsel und grosse Tätigkeit der Zellen begleitet. Es sind die Myoplasten rasch wachsende jugendliche Muskelzellen, welche einen grossen Vorrat von Nährmaterial verlangen. Die Muskelkerne, welche noch einen Bestandteil der Fasern darstellen, teilen sich amitotisch. Die weitere Vermehrung der Myoplasten geschieht durch Karyokinese. Myoplasten finden sich in Sarkolemmschläuchen sowie ausserhalb. Ein Teil der Sarkoplasten geht zugrunde, die anderen werden zu Muskelfasern. Hierbei vermehren sich die Kerne amitotisch, und es kommt so ein mehr oder weniger langes Muskelband mit einer grossen Menge kettenförmig gelagerter (in der Längsrichtung) Kerne zustande. Im weiteren erhält das Band, indem es länger und breiter wird, Längs- und Querstreifung und schliesslich wandelt es sich in die ausgebildete Muskelfaser um. Viele Bänder gelangen nicht zur vollen Entwickelung. Neubildung von jungen Fasern durch Knospenbildung fand *Zeliony* nicht.

Zusammenfassung.

Aus der Summe der hier referierten Arbeiten[1]) lässt sich als das Wesentliche über die Regeneration der quergestreiften Muskelfasern etwa Folgendes feststellen:

[1]) In der hier gegebenen Literaturübersicht über die Frage der Muskelregeneration glaube ich keine wesentliche Arbeit übersehen zu haben. Fast alle Arbeiten lagen mir im Originale vor; nur bei einigen wenigen musste ich mich auf das Zitat beschränken, da mir die Originale nicht zugänglich waren; es ist dies dann im Text vermerkt. Die dem Zitat anhaftenden Mängel suchte ich dadurch auf ein Minimum zu beschränken, dass ich, wenn verschiedene Autoren

Nachdem die von *Deiters* (1) inaugurierte, von *Zenker* (7), *Wittich* (3), *Waldeyer* (8, 9) vertretene Ansicht der Regeneration der quergestreiften Muskelfasern aus Bindegewebszellen verlassen ist, die von *Maslowski* (13), *Erbkam* (26), *Raminowitsch* (27) und *Sokolow* (28) verfochtene Meinung ihrer Bildung aus Wanderzellen weitere Bestätigung nicht gefunden hat, besteht die zuerst von *Weber* (10) ausgesprochene Ansicht der Regeneration des quergestreiften Muskelgewebes aus Elementen alter Fasern zurecht; das alte nur teilweise zugrunde gehende Muskelgewebe ist die Matrix des neu sich bildenden. Über die Art der Bildung stehen sich zwei Anschauungen ziemlich schroff gegenüber. Während nach *Weber* (10), *Kraske* (24), *Fraisse* (32), *Steudel* (35), *Robert* (40), *Zaborowski* (37) die Regeneration durch muskuläre Bildungszellen nach embryonalem Typus vor sich

über die Arbeit sich geäussert hatten, die Meinungen derselben miteinander verglich und gegenseitig ergänzte. Nicht erhältlich waren mir die Arbeiten von

Doze: Contribution à l'étude du tissu musculaire strié. Thèse, Montpellier 1881.

Durante: Du processus histologique de l'atrophie musculaire. Archiv de médecine expérimentale et de l'anatomie pathologique. Série I. Tome XIV. 1902. Nr. V.

Lasio: Sulla regenerazione del sistema musculare striato. Pavia 1899.

Valle: Annotozione sulla regenerazione del musculi volontario.

Die Arbeit von *Martini*: Beiträge zur pathologischen Histologie der quergestreiften Muskeln. Archiv für klin. Med. 1868, ist in *Ziemssens* Archiv nicht fertig abgedruckt, der die Muskelregeneration betreffende Abschnitt fehlt.

Bei der Wiedergabe der Arbeiten kam es mir darauf an, durch ausführliche Darstellung der Befunde der einzelnen Autoren eine möglichst genaue Schilderung des augenblicklichen Standes der Frage der Muskelregeneration in der Literatur zu geben. Wie schon oben erwähnt, existiert eine ausführliche, sämtliche Arbeiten berücksichtigende Zusammenstellung der Literatur dieser Frage seit der Arbeit *Zenkers* aus dem Jahre 1864 nicht. Ich habe die Zusammenstellung beschreibend gehalten und auf ein kritisches Referat verzichtet, um der Objektivität der Schilderung nicht zu schaden. Dem Mangel an Übersichtlichkeit, den lange Zitate an sich haben, suchte ich dadurch abzuhelfen, dass ich am Schlusse der wichtigeren Arbeiten nochmals das Wesentliche kurz hervorzuheben suchte. Ein Referat soll den Leser der Mühe eines Studiums der Originalarbeit entheben; es muss daher allen Tatsachen gerecht werden und möglichste Objektivität walten lassen. Beides lässt sich nur durchführen, speziell bei histologischen Fragen, auf Kosten einer gewissen Ausführlichkeit.

Ein ausführliches Referat über die Regeneration der quergestreiften Muskulatur fehlte in der Literatur, und es erschien mir wünschenswert, diese Lücke durch obige Schilderung auszufüllen.

Die Literatur über die Regeneration der quergestreiften Herzmuskelfasern habe ich nicht berücksichtigt.

geht, indem die alten Muskelfasern sich in ihre Elemente, in die Muskelkörperchen, Sarkoplasten, auflösen, die sich in junge Muskelfasern umwandeln (Sarkoplastentheorie), betont die von *Neumann* (15, 16), *Nauwerck* (41, 42) und ihren Schülern vertretene Ansicht die Neubildung von Fasern durch laterale und terminale Knospenbildung und durch Längsspaltung der alten Muskelelemente. Durch die Arbeiten von *Barfurth* (45), *Kirby* (47), *Volkmann* (51) und *Saltikow* (54) scheint nun neuerdings auch zwischen diesen Ansichten die einigende Brücke geschlagen, indem aus ihren Arbeiten, speziell aus den umfassenden Untersuchungen *Volkmanns* (51) hervorgeht, dass ein prinzipieller Unterschied zwischen der Faserbildung durch Knospenbildung nud Faserbildung durch Bildung von Muskelzellen nicht vorhanden ist; im Grunde ist es gleichgültig, ob in Kontinuität mit der alten Faser, am Stumpfe derselben, oder wenn sie gespalten ist, an ihren Teilen durch Wucherung der Sarkoplasmas und der Kerne sich die neue Faser bildet, oder ob sie diskontinuierlich aus vorher aus der Substanz der alten Faser abgespaltenen Muskelzellen hervorgeht; wesentlich ist, dass in beiden Fällen die Urzustände junger Muskelfasern aus gewucherten Kernen der alten Fasern und einer Anhäufung von Sarkoplasma um sie herum sich bilden.

Scheint so im grossen eine Einigung der Meinungen möglich, in den Details histologischer Bildung bestehen noch divergente Anschauungen. Anerkannt ist zwar der Wechsel in dem Kernteilungsmodus bei der Kernvermehrung in den alten Fasern, Amitose in der noch erhaltenen oder zugrunde gehenden kontraktilen Substanz, Mitose in den frei gewordenen Muskelzellen, Amitose in den sich zu Muskelfasern umbildenden Sarkoplasten[1]); gesichert ist die Fähigkeit der Phagozytose der eben gebildeten Muskelzellen, sowie dass nur ein Teil der gebildeten Myoplasten progressiv sich zu Muskelfasern weiter entwickelt, während der andere wieder zugrunde geht, jedoch harrt die Frage noch der Lösung, ob nach embryonalem Typus jede einzelne Muskelzelle sich zu einer Muskelfaser umbildet, oder ob durch Verwachsen und Konfluenz mehrerer die junge Faser als symplasmatische Bildung entsteht. Auch die Bildungsweise des Sarkolemms der neuen Faser ist noch unaufgeklärt; es wird in den Arbeiten erwähnt, dass es zu einer gewissen Zeit da ist, das „Wie" der Bildung ist noch strittig. Ob das Sarkolemm als Bildungsprodukt des die Faser umgebenden Bindegewebes (*Deiters* [1], *Waldeyer* [8, 9])

[1]) Anderer Ansicht ist nur *Fraisse* (32) und *Galeotti* (52).

aufzufassen ist, ob es als Zellmembran anzusehen ist und als Kutikularbildung von der Muskelzelle selbst ausgeschieden wird, ist bis jetzt bei den Studien über die Regeneration noch nicht entschieden worden. Auch andere Angaben, z. B. die von *Galleoti* (52), wonach Knospenbildung bei den niederen Wirbeltieren (Kröte, Salamander) nicht wie bei den höheren, bei der Regeneration der Fasern vorkommt (im Gegensatz zu *Dagott*, der sie beim Frosch beschreibt), bedürfen der Nachprüfung.

Im Hinblick auf die vergleichend pathologische Betrachtungsweise unseres Themas erscheint es mir sodann wertvoll, die bisher in der Literatur angegebenen, an den verschiedenen Gliedern der Tierreihe erworbenen Regenerationsbefunde hier nach Tierklassen geordnet, zusammenzustellen, um so auf Grund der Literatur eine Basis zu gewinnen, auf die die eigenen vergleichenden Untersuchungen gestützt und weiter aufgebaut werden können.

Über Regeneration der quergestreiften Muskelfaser bei Amphioxus und Fische liegen keine Untersuchungen bis jetzt vor.

Von den Amphibien diente am meisten der Frosch als Untersuchungsobjekt. So untersuchte *Deiters* (1) Froschlarven, denen die Schwanzspitze amputiert worden war; die präexistenten Muskelfasern sind nach ihm an der Regeneration ganz unbeteiligt, es erfolgt die Regeneration aus Bindegewebszellen; das junge Primitivbündel bildet sich aus einer Zelle oder aus mehreren Zellen, die sich zusammenlagern. Bei erwachsenen Fröschen beobachtete *Weissmann* (2) Bildung von Kernreihen und Kernsäulen, auch Spaltbildungen der Fasern; es entstehen so junge Fasern. *von Wittich* (3) lässt beim Frosch die jungen Muskelfasern aus Bindegewebszellen hervorgehen, ebenso *Waldeyer* (9), *Peremeschko* (6) leitet die jungen Fasern von den Kernen der alten Fasern ab. *Dagott* (17) und *Luedeking* (23) betonen die Entstehung der jungen Fasern durch Knospenbildung der alten Fasern; letzterer fand diesen Modus der Regeneration auch bei Kaulquappen, denen die Schwänze abgeschnitten waren. *Fraisse* (32) experimentierte an geschwänzten und ungeschwänzten Amphibien — die Art gibt er nicht näher an — nach ihm entwickeln sich die jungen Muskelfasern aus Muskelzellen nach embryonalem Typus; er betont hierbei das Vorkommen der Amitose als alleinigen Typus der Kernvermehrung. *Bremer* (30) beobachtete beim Frosch endogene Kernvermehrung in den alten Fasern; die Kerne werden mit einer gemeinsamen Protoplasmahülle umgeben, und so erfolgt die Bildung der jungen Fasern. An jungen Ranalarven und an Larven

von Siredon beschreibt *Barfurth* (45) die Umbildung von Sarkoplasten zu Muskelfasern nach embryonalem Typus; bei älteren Larven von Rana fand er Zerspaltungen der alten Fasern der Länge nach, verbunden mit Kernwucherungen der Muskelkörperchen nach postembryonalem Typus; Bildung schmaler Bänder, „bandförmiger Platten“; Auftreten von Spindelzellen und Sarkoplasten; einzelne Fasern zerspalten sich der Länge nach in immer kleiner werdende Faserbündel. Manchmal ist die ganze Faser aufgelöst in eine ziemlich weit zerstreute Anzahl von Bündeln, die kernreich und meist spindel- und bandförmig sind. Auch sind spindelzellenartige Bildungen mit zwei oder mehr Kernen nicht selten. Die Kerne teilen sich nach der typischen Mitose. Teils bilden diese Abspaltungsprodukte wieder neue Muskelfasern, teils können hierbei auch Muskelzellen frei werden, die die Fähigkeit besitzen, neue Muskelfasern zu bilden; weiterhin kommt Bildung von Knospen und Sprossen aus den neugebildeten Muskelfasern vor. *Galleoti* und *Levy* (52) untersuchten Salamandra maculata und Bufo vulgaris; die junge Faser soll sich hier aus Sarkoplasten entwickeln. Bei Salamandra wechselt der Kernbildungsmodus (Amitose, Mitose, Amitose) bei Bufo konnte nur Amitose beobachtet werden.

An Reptilien experimentierte allein *Fraisse* (32) und zwar an Eidechse, Gecko und Blindschleiche; er fand hier die Regeneration der jungen Muskelfasern aus Sarkoplasten; die Kernvermehrung erfolgte durch amitotische Teilung.

Untersuchungen über die Regeneration der quergestreiften Muskelfasern bei Vögeln existieren nicht in der Literatur.

Von den Säugetieren stellte das Hauptkontingent der Versuchstiere die Klasse der Nager, und zwar wurde besonders hier zu Versuchen benutzt das Kaninchen, sodann Meerschweinchen, weisse Ratte und Maus. Auch über Versuche an Hund und Katze (Carnivoren) finden sich Angaben. Zahlreich sind sodann die Angaben über den Modus der Regeneration beim Menschen. Hier wurde speziell die Regeneration der quergestreiften Muskelfasern im Verlauf des Typhus abdominalis studiert, sodann finden sich Angaben über Regenerationserscheinungen nach Frostschädigung der quergestreiften Muskulatur, auch wurde experimentell Material zu Regenerationsstudien an den Muskeln zur Amputation bestimmter Extremitäten gewonnen.

Im einzelnen zusammengestellt sind die Angaben der Autoren folgende:

Waldeyer (9) und nach ihm noch *Demarquai* (22) lassen beim Kaninchen die jungen Fasern aus Bindegewebszellen entstehen; *Erbkam* (26), *Rachmannimow* (27), *Sokolow* (28) leiten sie von Wanderzellen ab, letzterer lässt allerdings auch ihre Entstehung aus wuchernden Muskelkernen zu. Die Entstehung aus Muskelzellen geben an *Weber* (10), *Aufrecht* (14), *Kraske* (24), *Heidelberg* (25) (kann es nicht sicher beweisen, ist jedoch es anzunehmen geneigt), *Perroncito* (29), *Bremer* (30), *Bergkammer* (31), *Tizzoni* (33), *Steudel* (35), *Leven* (36), *Robert* (40), *Seliony* (55); durch Knospenbildung entstehen die jungen Fasern nach *Neumann* (16), *Nauwerck* (41, 42), *Lingnau* (39), *Magnus* (44). Bildung aus Knospen und aus Muskelzellen erwähnen *Gussenbauer* (20), *Kirby* (47), *Volkmann* (51), *Saltikow* (54). Ausser als durch Knospenbildung können auch durch Zerspaltungen der Fasern und Weiterumbildung der Spaltungsprodukte junge Fasern zustande kommen; es beschreiben dies *Neumann* (16), *Askanazy* (38), *Nauwerck* (43). Als Kernteilungsmodus wurde gefunden, amitotische Vermehrung der Muskelkerne innerhalb der noch erhaltenen oder zugrunde gehenden kontraktilen Substanz, Mitose innerhalb der frei gewordenen Muskelzellen, Amitose bei Umwandlung der Muskelzellen in junge Fasern. In den Knospen geht die Kernvermehrung in der Regel auf amitotischem Wege vor sich, selten durch Mitose (*Nauwerck*); beide Kernteilungstypen scheinen beim Kaninchen gleichwertig zu sein, beide vermögen dauerfähige Elemente zu erzielen. Die Umwandlung der Muskelzellen zu jungen Fasern geschieht nach embryonalem Typus; *Gussenbauer* (20), *Aufrecht* (14), *Weber* (10). *Leven* (36) lässt durch Aneinanderlegen und Verschmelzen einzelner Muskelzellen die jungen Fasern sich bilden.

Beim Meerschweinchen entstehen nach *Waldeyer* (9) die jungen Fasern aus Bindegewebszellen, nach *Aufrecht* (14) aus Muskelzellen (nach embryonalem Typus), nach *Luedeking* (23) durch Knospenbildung im Sinne *Neumanns.*

Bei der Ratte fand *Zaborowski* (37) als Bildungsmodus Weiterbildung von Muskelzellen zu jungen Fasern, bei der Maus *Luedeking* (23) Knospenbildung.

Für Katzen und Hunde erwähnt *Weber* (10) Genese der jungen Fasern aus Muskelzellen, *Volkmann* (52) beschreibt sie ebenso bei Hunden aus Spindelzellen, auch durch terminale Knospenbildung. Die Untersuchung der Muskulatur an Typhus erkrankter Menschen ergab verschiedene Resultate. *Zenker* (7) und *Waldeyer* (8, 9) lassen die jungen Fasern aus Bindegewebszellen sich bilden, *Hoffmann* (11,

12) aus Muskelzellen, die sich aneinanderlegen und miteinander verschmelzen, *Wagner* (21) aus den unter dem Sarkolemm gelegenen Muskelkernen und einer diese umgebenden Sarkofibrillenlage, *Volkmann* (52) aus Muskelzellen und Fortbildung derselben nach embryonalem Typus; *Neumann* aus Längsspaltung alter Fasern. Neben Fortbildung der Muskelzellen nach embryonalem Typus fand *Volkmann* (52) beim Typhus auch Verschmelzung und Vereinigung von Zellen und Weiterbildung derselben zu einer Faser. Bei Frostschädigung sah *Volkmann* Bildung der Fasern durch Spindelzellen und durch Knospenbildung, bei experimentell gesetzten Wunden an Extremitäten, die zur Amputation bestimmt waren, konnte er dasselbe feststellen. *Saltikow* (54) erwähnt bei Phlegmone Bildung junger Fasern aus Sarkoplasten und aus Knospen.

Eigene Untersuchungen. I. Ichthyopsiden.

Material und Methoden.

Entsprechend der Absicht der Arbeit, an der Reihe der Wirbeltiere die Frage der Muskelregeneration einer vergleichend anatomischen Untersuchung zu unterziehen, wurden als Versuchstiere Repräsentanten aller Klassen der Wirbeltiere mit Ausnahme des Amphioxus herangezogen.

Im Folgenden will ich nun über die Befunde über die mir zur Lösung gestellte Frage bei den Ichthyopsiden, den Fischen und den Amphibien, berichten, indem ich mir vorbehalte, meine diesbezüglichen Untersuchungen an Reptilien, Vögeln und Säugetieren zum Gegenstand einer weiteren Veröffentlichung zu machen.

Wie schon oben hervorgehoben, schien es wünschenswert, auf Grund ausgedehnter Untersuchungen an Vertretern der verschiedenen Ordnungen innerhalb einer Wirbeltierklasse zu untersuchen, ob ein für alle Repräsentanten der Klasse gültiger Typus der Regeneration sich feststellen lasse, oder ob Verschiedenheiten gröberer oder geringerer Art beständen, so dass von einem für alle gültigen Typus nicht geredet werden könnte. Es wurde daher an verschiedenen Spezies der Fische und Amphibien in ausgedehnter Versuchsreihe experimentiert.

Von den Fischen dienten mir als Versuchstiere Perca fluviatilis, der Barsch (Familie der Perciden, Ordnung Stachelflosser, Acanthopteri), Tinca vulgaris, die Schleie, Barbus fluviatilis, die Barbe,

Squalius cephalus, Dickkopf, Leuciscus rutilus, Rotauge (sämtliche aus der Familie der Cypriniden, Ordnung der Physostomen, der Edelfische); von den Amphibien Urodelen und Anuren, und zwar von dem ungeschwänzten Frosch (Rana esculenta), Kröte (Bufo vulgaris), Laubfrosch (Hyla arborea), von den geschwänzten Triton taeniatus und cristatus. Es wurde von jeder einzelnen Tierart eine ausgedehnte Versuchsreihe angelegt. Die Zahl der Schnittpräparate, auf die sich meine Untersuchungen der Ichthyopsiden stützen, beträgt ca. 1000. Auch wurde der Beobachtung *Volkmanns*, wonach Art und Intensität der Verletzung von Einfluss auf den Gang der Regeneration ist, indem er Unterschiede des Regenerationsmodus (kontinuierliche oder diskontinuierliche Regeneration) je nach der Art des experimentell erzeugten Muskeldefektes sah, dadurch Rechnung getragen, dass auf verschiedene Weise die Muskeln verletzt wurden; so wurden teils Querinzisionen in die Muskulatur angelegt; bei den Fischen wurde die Muskulatur der Myocommata durch kleine Schnitte, die senkrecht zur Längsachse des Körpers angelegt wurden, oberflächlich durchtrennt, nachdem die die Haut deckenden Schuppen an einer kleinen Stelle mit der Pinzette abgetragen waren; bei den geschwänzten Amphibien wurden ebenfalls Querinzisionen in die Muskulatur des Ruderschwanzes oder des Rückens verursacht; bei den ungeschwänzten Arten derselben wurden nach Durchtrennung der Haut die langen Strecker des Oberschenkels senkrecht zur Längsachse angeschnitten. Ausser den Schnittwunden wurden Defekte der Muskulatur durch Verbrennen mit einer glühenden Nadel gesetzt. Von Injektionen ätzender Flüssigkeiten (*Kraske*) wurde im Hinblick auf die Natur der Experimentiertiere als Wassertiere und ihre geringe Grösse Abstand genommen. Die gesetzten Wunden wurden teilweise, um sie später leichter makro- sowie mikroskopisch wieder aufzufinden, nach dem Vorgang *Nauwercks* mit Zinnoberkörnchen verunreinigt. Es wurde dann in den verschiedenen Zeitintervallen dem eben getöteten Tier die Stelle der Operation mit dem umgebenden Gewebe entnommen. Als Fixierungsflüssigkeiten wurden benutzt, *Zenker* (mit Eisessigzusatz), *Zenker*-Formol nach *Helly* (auf 100 ccm *Zenker*sche Flüssigkeit 5 ccm Formol), gesättigte Sublimatkochsalzlösung und *Flemmings*-Gemisch; letztere beiden gaben mir bei den Fischen und Amphibien die besten Resultate. Einbettung in Paraffin. Untersuchung an Serienschnitten; (diese sind nötig; nur so lässt sich einwandsfrei [speziell mit Hilfe graphischer Rekonstruktion] nachweisen, was in den Schnittpräparaten zusammengehört, oder was von ein-

ander getrennt ist. Der Vorwurf, den speziell ältere Untersucher der Muskelregenerationsfrage, die sich der Isolierungs- und Zerzupfungsmethoden bedienten, der Schnittmethode machen, dass sie organisch Zusammengehöriges durchtrennt, so dass ein späterer Nachweis der Zusammengehörigkeit nicht mehr aus den mikroskopischen Präparaten geschlossen werden könne, trifft für die Serienschnittuntersuchung nicht zu.) Gefärbt wurde nach den gebräuchlichen Methoden; in ausgedehnter Weise kam die *Heidenhain*sche Eisenhämatoxylinmethode zur Anwendung.

Fische.

Es kamen also Barsch, Barbe, Dickkopf, Rotauge, Schleie zur Untersuchung. Histologisch muss für alle untersuchten Fische bemerkt werden, dass die Elemente derselben, besonders auch die Muskelkerne relativ klein sind (auch das Sarkolemm bildet nur eine äusserst feine Begrenzungsmembran), und dadurch wird das Studium der an und für sich nicht ganz leichten Muskelregenerationsfrage zweifellos erschwert. Zwar liessen sich auch hier in Bezug auf Kerngrösse zwischen den einzelnen Tieren Unterschiede feststellen; die grössten Kerne hatte noch der Barsch und Dickkopf, die kleinsten das Rotauge; im Vergleich zu den anderen Wirbeltieren sind jedoch die Kerne der Fischmuskeln im allgemeinen als klein zu bezeichnen. Sodann verlaufen bei den Fischen sowohl die reaktiven Prozesse, die im Anschluss an die Verletzung auftreten, als auch die regeneratorischen sehr träg und langsam, und es vergeht eine geraume Zeit, bis speziell die letzteren deutlich in Erscheinung treten. Alle untersuchten Fische verhielten sich darin gleich. Wie aus den Versuchen hervorgegangen ist, ist die Trägheit der reaktiven Prozesse d. h. speziell der sich nur langsam vollziehende Wegtransport des zerfallenen Materials der alten Fasern indirekt schuld am langsamen Verlauf der Regeneration der Muskelfasern; diese beginnt erst dann deutlich zu werden, wenn alle Zerfallsprodukte der alten Fasern forttransportiert sind. Unterschiede in Bezug auf den Modus der Regeneration, bedingt durch die Verschiedenheit des gesetzten Wunddefektes, habe ich bei meinen Versuchstieren nicht feststellen können; ausserdem gingen reaktive sowie progressiv regeneratorische Prozesse bei allen in gleicher Weise vor sich, so dass die hier zu gebende Schilderung als für alle mir zum Experiment dienenden Tiere zutreffend gilt und den Regenerationstypus bezeichnet. Meine Präparate betreffen die Versuchszeit von drei Stunden bis zu 71 Tagen.

Wie sich bei der mikroskopischen Untersuchung zeigte, war der durch den Schnitt oder durch die Verbrennung gesetzte Defekt von V förmiger Gestalt; er hatte das aus mehreren Reihen unregelmässig polygonaler Zellen bestehende Epithel sowie das derbfaserige Gewebe der Kutis durchsetzt und die Muskelbündel in der gewünschten Weise in querer Richtung durchschnitten. Es war immer nur eine relativ gering breite Zone von Muskelsubstanz durch die Verletzung betroffen, so dass am Grund und in der Nachbarschaft intakte Muskelfasern zum Vergleich zur Verfügung standen. Gleich nach der Verletzung findet sich der gesetzte Defekt mit einer aus fädigem Gerinnsel bestehenden Masse, die in den Randzonen rote Blutkörperchen enthält, ausgefüllt. Die an die Wundränder anstossenden Mnskelfasern zeigen verschiedene Veränderungen. Einige zeigen sich in ihren Sarkolemmschläuchen retrahiert, geschlängelt und von varikösem Aussehen (*Neumann*); der leere Sarkolemmschlauch ist mit feinfädigem Gerinnsel erfüllt; andere zeigen das in die Wunde hineinragende Ende hornförmig aufgewunden; dabei ist die kontraktile Substanz kappenartig über die Konturen des Sarkolemms hervorgequollen. Bei der Verbrennung zeigen die Fasern eine eigentümliche Veränderung des kontraktilen Inhalts; es sieht aus als ob es sich um eine Erstarrung der Fasern handelt; die Längsstreifung ist verschwunden, ebenso sind keine Kerne auch nur in Andeutungen zu sehen; die Querstreifung erscheint abnorm deutlich; dabei hat die Faser ein eigentümliches mattes Aussehen und nimmt Protoplasmafarbstoffe äusserst intensiv an (Wasserverlust?). Bald treten an den durchtrennten Fasern degenerative Prozesse ein, die sich nicht von den bisher von den Autoren bei den anderen Tieren beschriebenen unterscheiden. Hauptsächlich findet sich scholliger Zerfall der im allgemeinen noch deutliche Quer- und Längsstreifung zeigenden kontraktilen Substanz; die Sarkolyten (s. o. S. 53) sind bald rundlich, bald länglich und mannigfach geschlängelt und gewunden; daneben treten in den Fasern streckenweise, gewöhnlich der Längsachse nach, spindlige Lücken auf, die anscheinend mit eiweissreicher Flüssigkeit gefüllt sind (wenigstens färben sie sich mit Hämatoxylin schwach bläulich); sie werden bald grösser und verursachen mehr der Länge nach oder schräg die Faser durchtrennende Bruchlinien. Die aus dem Zerfall der kontraktilen Substanz resultierenden unregelmässigen Gebilde zeigen anfangs noch normale Quer- und Längsstreifung; erst später wird diese undeutlich, und zwar verschwindet die Längsstreifung eher wie die Querstreifung, und es zeigen dann die Sarkolyten homogenes, sich

mit sauren Plasmafarbstoffen intensiv färbendes Protoplasma. Die Sarkolyten sind der Mehrzahl nach kernlos; nur diejenigen sind mit einem Kern versehen, die bei dem Zerfall der kontraktilen Substanz aus einem vorher schon kernhaltigem Stück Muskelfaser hervorgingen. Diese Kerne zeigen bald Zeichen der Degeneration; unter Pyknose und Zerfall in Chromatinbröckel (Karyorhexis) gehen sie zugrunde. Das Sarkolemm ist im Anfang noch erhalten und hält die Sarkolyten noch innerhalb des gemeinsamen Schlauches zusammen; dann geht es zugrunde; ich bin nicht imstande über die Art und Weise des Zugrundegehens des Sarkolemms Angaben zu machen; es ist eben nach Ablauf einer gewissen Zeit nicht mehr nachzuweisen; die von einigen Autoren (*Neumann*, *Waldeyer*) angenommene Rückverwandlung des Sarkolemms in Bindegewebe habe ich nicht nachweisen können. Bald treten Leukozyten aus dem intermuskulären Bindegewebe, das eine dichte Infiltration mit diesen Zellen aufweist, und dessen Kapillaren solche in reichlicher Anzahl enthalten, in die Sarkolemmschläuche ein, und wo diese fehlen, so zwischen die Sarkolyten ein und erfüllen bald in Form eines mehr oder weniger dichten Infiltrats die Lücken und Zwischenräume zwischen ihnen aus (Fig. 1); es bilden sich so Wanderzellenschläuche im *Gussenbauer*schen Sinne. Durch die Leukozyten findet dann der weitere Abbau der Sarkolyten statt, indem die Leukozyten sich den Sarkolyten anlegen und sie unter dem Bild lakunärer Resorption zum Schwund bringen. Erleichtert wird ihnen diese Tätigkeit dadurch, dass, wie es scheint, spontan ein weiterer Zerfall der Sarkolyten in immer kleinere Teilungsprodukte mit der Resorption Hand in Hand geht; auch fettiger Zerfall der Sarkolyten kommt vor. Durch Phagozytose nehmen die Leukozyten die Zerfallsprodukte auf. Von den Leukozyten scheinen dann an Ort und Stelle wieder viele zugrunde zu gehen; Bilder der Kern- und Protoplasmadegeneration bis zum vollständigen Zerfall sind reichlich. Der schollige Zerfall der Fssern in Sarkolyten findet nicht nur in der Nähe des Wunddefektes statt, sondern es schreitet der Zerfall der Fasern vom Orte der Verletzung weg noch weiter fort, und zwar scheint dieser Fortschritt des Zerfalles allmählich zu erfolgen. Dafür sprechen Bilder von Präparaten schon geraume Zeit nach der Operation (ca. noch nach 20—25 Tagen[1]), wo man in der Nähe des Wunddefektes bereits ganz von Leukozyten durchsetzte

[1]) Genaue Zeitangaben lassen sich nicht machen. Die einzelnen Tiere verhalten sich darin verschieden; hier scheinen Intensität der stattgehabten Verletzung, äussere Momente sowie individuelle Verhältnisse mitzusprechen.

und angefressene Sarkolyten findet, und weiter von der Verletzungsstelle weg noch Sarkolyten mit Querstreifung, zwischen denen nur wenige Leukozyten sichtbar sind; es zerfallen so die Fasern unter fortschreitender Degeneration in ganzer Ausdehnung des Myocomma bis zu ihrem Ansatz an dem Ligamentum intermusculare hin; jedoch hier am Lig. intermusculare erhält sich noch ein Rest gut quergestreifter und noch kernhaltiger kontraktiler Substanz, was für die nachher einsetzende Regeneration der Fasern von Bedeutung ist. In der Nachbarschaft stark degenerierter Fasern sieht man häufig Fasern, an denen Kernanhäufungen und -Wucherungen in Form von Reihen zu finden sind. Jedoch sind diese Kernreihen nie lang. Die in Wucherung befindlichen Kerne sind nie von einer Zone undifferenzierten Sarkoplasmas umgeben. Die Vermehrung der Kerne geht auf amitotischem Wege vor sich und zwar so, dass der längsovale, bisweilen mehr stäbchenförmige Kern sich quer zur Längsachse in zwei gleichgrosse Teilstücke teilt. Die Teilung kann auch in anderer Ebene als quer zur Längsachse erfolgen; es liegen dann die daraus resultierenden Kerne neben- oder beieinander, nicht genau hintereinander. Progressive Bedeutung kommt diesen Kernwucherungen nicht zu, wenigstens kann man nie im Anschluss daran Abschnürung von Muskelkernen mit Plasma als Sarkoplasten beobachten; die Kernproliferation scheint somit in das Gebiet der atrophischen Kernwucherungen zu gehören.

Von ca. dem zweiten Tag an findet sich um die Muskelfasern der Verletzungsstelle ein dichtes Infiltrat, das im wesentlichen aus Leukozyten und vereinzelten roten Blutkörperchen besteht. Das intermuskuläre Bindegewebe, das nur in Form feiner Fasern bei den Fischen vorhanden ist, zeigt zunächst an seinen Elementen nichts von proliferativen Veränderungen. Bald mehren sich in der Infiltrationsmasse die Leukozyten, die mit Zerfallsprodukten der Sarkolyten, die z. T. noch Querstreifung zeigen, beladen sind. So bleibt nun lange Zeit der Befund unverändert, nur dass das Infiltrat der Leukozyten mit der fortschreitenden Resorption der Zerfallsprodukte der alten Muskelfasern wieder geringer wird. Allmählich machen sich dann auch reaktive Prozesse an den Bindegewebszellen des intermuskulären Bindegewebes bemerkbar; amitotische Teilungsfiguren treten auf und sind bald häufig. Mitosen sind sehr selten sichtbar; auch die Zellen der sprossenden Kapillaren scheinen sich auf amitotischem Wege zu vermehren, jedenfalls habe ich mitotische Kernteilungsbilder in Kapillarwänden nicht nachweisen können. Um

die Zeit (ca. 15—20 Tage) ist auch die Epithelialisierung des Wunddefektes beendet, und auch der Defekt des Bindegewebes der Kutis ist durch ein aus fibroplastischen Elementen, sprossenden Kapillaren, Leukozyten und roten Blutkörperchen bestehendes Granulationsgewebe ausgefüllt.

Wenn der Prozess der Resorption so weit gediehen ist, dass die Sarkolyten zum grössten Teil zerfallen und fortgeschleppt sind, beginnt die Regeneration, und zwar ist hier zunächst das Auftreten von Spaltungen der Fasern bemerkenswert; die erhaltenen Reste der Fasern zeigen die Tendenz, sich in Längsfibrillen aufzufasern, und zwar hat es den Anschein, als ob durch Quellung des interfibrillären Sarkoplasmas ein Auseinanderdrängen der einzelnen Fibrillen zustande käme. Während nämlich nach dem Ligam. intermusculare hin sowohl die Längsfibrillierung sowie die Querstreifung der Fasern noch deutlich ist, zeigt das Ende der Fasern bei intakter oder geschwundener Querstreifung, Verbreiterung der interfibrillären Spalten und dadurch bedingte Diastase der Fibrillen. Hie und da kann man einzelne der Fibrillen oder zwei oder drei zusammen eine Strecke weit in das benachbarte Gewebe schon hineinragen sehen. Neben diesem Auffasern in feine auseinanderweichende Fibrillen zeigen die Enden der Fasern die Tendenz, in grössere Spaltungsprodukte sich zu sondern, von denen jedes eine Summe von Fibrillenbündel repräsentiert, und zwar spalten sie sich in länglich zylindrische, stab- und keulenförmig aussehende Gebilde. Die Tendenz zur Spaltung scheint in den Fasern selbst zu liegen und wird nicht etwa durch äussere Momente, wie gegen die Fasern vordringendes Granulationsgewebe etc. verursacht. Figur 2 zeigt ein derartiges, in diese Spaltungsprodukte sich zerlegendes Muskelfaserende; man sieht hier die unregelmässig gestalteten Teilungsprodukte. Die Spaltungslinien gehen oft tief bis in die noch vorhandene kontraktile Substanz der Faser hinein. Innerhalb der Teilungstücke als auch in der alten Faser ist eine Kernvermehrung in Form amitotischer Kernteilungsbilder deutlich; oft finden sich partielle Kernwucherungen, die jedoch nie hochgradig sind, an den distalen Enden der Teilungsstücke, und hierdurch wird nicht selten eine knopf- und keulenförmige Anschwellung des Endes derselben bewirkt. Bei der Wucherung schwellen die Kerne an und gehen aus der längsgestreckten oder stark längsovalen Form in eine mehr rundliche, bläschenförmige über; dabei wird das schon an und für sich sehr lockere Chromatinnetz des Kernes immer undeutlicher, während das in der Einzahl vorhandene Kernkörperchen an Grösse

und Deutlichkeit zunimmt. Schliesslich zeigt der Kern von Chromatinanordnung in Form netzartiger Stränge nichts mehr. Das Kernkörperchen ist gross, homogen und liegt gewöhnlich in der Mitte des Kernes. An dieser Beschaffenheit sind die Muskelkerne auch später in den sich bildenden jungen Fasern als solche zu erkennen und unterscheiden sich von den Kernen der Bindegewebszellen, die längsgestreckt sind und deutliche netzartige, wenn auch spärlich entwickelte Chromatinsubstanz zeigen.

Schwierigkeiten kann manchmal in dem Granulationsgewebe die Unterscheidung der jungen wuchernden Muskelkerne von roten Blutkörperchen bereiten, indem die Muskelkerne von gleicher Grösse wie diese sein können, wobei auch der Kern der roten Blutkörperchen in Grösse mit dem Kernkörperchen der Muskelkerne übereinstimmen kann. Hier hilft als sicheres differentialdiagnostisches Mittel die gekörnte Beschaffenheit des Kernes der roten Blutkörperchen; während das Kernkörperchen der jungen Muskelkerne homogen ist, ist dieser feingranuliert. Fig. 8. Die Grösse der sich durch amitotische Teilung bildenden jungen Muskelkerne ist verschieden, auch die Form kann wechseln; es finden sich rundliche und polygonale Formen (letztere sind wohl zum Teil auf Kosten der Fixierung zu setzen). Nicht nur an den Enden der alten Faserreste kann es zu Aufspaltungen kommen, auch durch seitliche Spaltbildungen können sie sich bilden. Fig. 3a. Die abgespaltenen Teile zeigen deutliche Querstreifung, manchmal ist die Querstreifung undeutlich, und nur die Längsfibrillierung deutlich; auch finden sich Spaltungsprodukte, die an ihrem Ende nur aus homogenem Protoplasma bestehen. Fig. 4a. Öfters zeigen die Teilstücke an ihrem Ende eine knopf- oder keulenförmige Anschwellung, die dann gewöhnlich durch Kernanhäufung an dieser Stelle bedingt ist; nie ist die Zahl der hier vorhandenen Kerne eine grosse; über vier habe ich nicht zählen können. Es kommt nie an ihrem Ende zu einer Abspaltung der hier vorhandenen Kerne in Form selbständiger Sarkoplasten. Zellbilder, die sich in dem Sinne etwa verwerten liessen, in Form spindeliger mit längs- und quergestreifter Plasmamasse versehener Zellen erwiesen sich auf Grund der Untersuchung der benachbarten Schnitte der Serie dadurch bedingt, dass der Zusammenhang der Endstücke mit diesen Pseudozellen nicht im Schnitt getroffen war. Es haben nämlich die Spaltungsstücke einen welligen Verlauf, und so können Teile von ihnen in dem gerade zur Untersuchung vorliegenden Schnitt nicht getroffen sein.

Es repräsentieren also die durch Spaltung hervorgegangenen Stücke der Enden der alten Fasern eine Summe von Fibrillen, und je nach der Anzahl der Spaltungsstücke, in die ein Faserrest zerlegt wird, ist die Zahl der sie zusammensetzenden Fibrillen eine verschiedene; es sind Fibrillenbündel. Diese Spaltungsprodukte wuchern nun in das Granulationsgewebe vor und werden so zu jungen Muskelfasern. Aber auch ohne vorherige Auffaserung und Zerlegung der Faserenden in eine Summe von Fibrillenbündel kann ein Auswachsen einzelner Fibrillenzüge, die wieder aus einer verschieden grossen Menge von Einzelfibrillen bestehen können, aus den Stümpfen der alten Fasern, die noch volle Kontinuität der sie zusammensetzenden kontraktilen Substanz zeigen, erfolgen. Fig. 5 zeigt ein derartiges Auswachsen eines Fibrillenbündels aus den seitlichen Teilen eines Faserendes. Die einzelnen Fibrillen zeigen deutliche Querstreifung und welligen Verlauf, bei b zweigen von dem Fibrillenbündel a weitere Fibrillenzüge ab; ihr weiterer Verlauf ist nicht mit in den Schnitt gefallen; bei c findet sich eine erneute Spaltung des Fibrillenbündels a in weitere Fibrillenzüge geringeren Kalibers. Der Fibrillenzug a_1 biegt dann wieder in eine andere Ebene ab. a_2 ist in der Zeichnung nicht in ganzer Ausdehnung wiedergegeben, er war sehr lang (bei Zeiss Oc. 4 Apochr. 2.0 n. A. 1.30 1½ Gesichtsfelder). Die Endigung erfolgt spitz, indem sich die Fibrillen unter Schmälerwerden der interfibrillären Sarkoplasmaspalten zusammenlegen. Auch diese Fibrillenzüge repräsentieren junge Fasern, und sie lassen sich in überaus grosser Anzahl im Granulationsgewebe des Wunddefektes nachweisen; sie sind deutlich kenntlich an dem welligen Verlauf und der Zusammensetzung aus Querstreifung zeigenden Fibrillen. Fig. 6a; sie stellen abgeplattete, flache, keineswegs zylindrische Gebilde dar, und die Kerne liegen diesen aus quergestreifter, längsfibrillierter kontraktiler Substanz bestehenden Bändern auf. Fig. 6b. Über das Auftreten der Kerne in den Bändern habe ich mir die Anschauung gebildet, dass sie beim Vorwachsen der Fibrillen aus den alten Fasern mitgenommen werden, und den Fibrillen anhaftend, so mit in das Granulationsgewebe vorgeschoben werden. Die Vermehrung der Kerne in der jungen Faser geht dann auf amitotischem Wege vor sich. Fig. 6c. 7a. Auch die aus den aufgefaserten Enden entstandenen jungen Fasern verhalten sich histologisch wie die oben beschriebenen Fibrillenzüge; auch sie imponieren als flache längs- und quergestreifte bandartige Gebilde, manchmal ist die Querstreifung deutlicher zu sehen als die Längsstreifung. Die jungen Fasern werden unter Zunahme

der Längsfibrillen breiter; öfters ist auch ein Zusammenfliessen zweier Fibrillenzüge zu einer einzigen Faser zu konstatieren; die Fibrillen nehmen einen gestreckten Verlauf an Fig. 6a; Fig. 7; die Form der Faser wird zylindrisch. Die gewucherten Kerne liegen zunächst noch unregelmässig, nehmen aber dann eine alternierende Stellung an. Das Granulationsgewebe zeigt um diese Zeit (64—71 Tag) längsspindlige Fibroplasten mit schon reichlich entwickelter Interzellularsubstanz; Kapillaren und Leukozyten finden sich nur vereinzelt. Über die Bildung des Sarkolemms kann ich bei den Fischen nichts aussagen, beweisende Bilder für seine Entstehung aus dem Bindegewebe habe ich nicht; jedoch erscheint mir immerhin in Analogie mit sicher beweisenden Befunden beim Frosch (s. u.) der Befund bemerkenswert, dass sich die Bindegewebszellen parallel zur Längsachse der jungen Fasern ordnen, und feine Bindegewebszüge parallel zur jungen Faser an den Seitenrändern derselben hinaufziehen. Fig. 7b.

Zusammenfassung.

1. Die Regeneration der Muskelfasern erfolgt bei den Fischen in der Kontinuität mit den alten Fasern; und zwar wachsen

2. entweder aus der Kontinuität der Faserenden Fibrillenzüge aus

3. oder es bilden sich vorher Spaltungsprodukte durch Längsspaltung der Faserenden, und diese wachsen wieder in Fibrillenzüge aus.

4. Diese Fibrillenzüge repräsentieren junge Fasern.

5. Der Kernvermehrungsmodus bei der Muskelregeneration bei den Fischen ist die Amitose.

6. Die Bildung des Sarkolemms der jungen Fasern erfolgt wahrscheinlich durch Bindegewebszellen, die sich den jungen Fasern anlagern.

7. Die Regeneration der Muskelfasern erfolgt bei den Fischen spät und langsam; abhängig scheint sie von dem vorherigen Wegtransport der Zerfallsprodukte der alten Fasern durch Leukozyten.

Amphibien.

Die zur Untersuchung gekommenen Tiere waren Frosch, Kröte, Laubfrosch, Triton taeniatus und Triton cristatus; ich schildere die Befunde bei ihnen der Reihe nach und beginne mit dem

Frosch (Rana esculenta).

Auch beim Frosch verhielten sich die Brand- sowie die Schnittwunden in bezug auf die im Anschluss an die Verletzung auftretenden Veränderungen sowie auf die regeneratorischen Prozesse von seiten der Muskelfasern gleich; es trifft also das hier Geschilderte für beide Modi der Verletzung zu. Die frühesten Präparate, die mir zur Verfügung standen, stammen von einem Tier, das drei Stunden nach der Operation getötet war. Bei der mikroskopischen Betrachtung erwies sich der gesetzte Muskeldefekt mit einem aus fädigem, netzartigem Fibrin bestehenden Gerinnsel ausgefüllt, in dem sich Leukozyten und rote Blutkörperchen eingelagert fanden. Die Veränderungen der Muskelfasern sind die gleichen wie die oben für die Fische beschriebenen. Die durchtrennten Muskelfasern fanden sich zum Teil in den Sarkolemmschläuchen retrahiert, als gewellte variköse Gebilde vor; die Stelle der Sarkolemmschläuche, in der die kontraktile Substanz gelegen war, war mit körnig fädiger Masse ausgefüllt. An einigen Stellen war der Sarkolemmschlauch in Zusammenhang mit der Muskelfaser retrahiert, und es quoll die Muskelmasse dann über die Enden des Sarkolemmschlauches vor. Auch hier beim Frosch war bei den Präparaten, bei denen die Muskulatur verbrannt worden war, die Form der Nekrose sichtbar, wobei die Fasern unter Erhaltung der Form und Konturen und deutlicher Querstreifung, aber ohne Kerne ein eigentümlich starres, dabei mattes Aussehen hatten, und wobei ihr Protoplasma sich mit Plasmafarbstoffen intensiv färbte (Wasserverlust?). Auch die Degenerationserscheinungen der Muskelfasern, die sich an die Verletzung anschliessen, sind dieselben wie bei den Fischen; auch beim Frosch findet sich der Hauptsache nach scholliger Zerfall der Fasern in unregelmässig gestaltete, bald rundliche, bald mehr längliche, gewundene Sarkolyten. Das Sarkolemm zeigt sich als feine homogene Membran noch lange erhalten und überspannt bogenförmig die durch die Retraktion der zerfallenden kontraktilen Substanz entstandenen Lücken. Die Muskelkerne zeigen sich zunächst noch mit einer Zone deutlichen Sarkoplasmas umgeben, zwischen den Sarkolyten gut erhalten, dann gehen sie unter Pyknose zugrunde, wobei der Kern sich schlängelt und in feine Chromatinbrocken zerfällt. Auch beim Frosch ist bemerkenswert, dass die Faser weithin zentral- und peripherwärts von der Verletzungsstelle weg in Sarkolyten zerfällt; also auch hier findet eine fortgeleitete Degeneration der Fasern statt.

In Präparaten von $1^1/_2$ Tagen nach der Verletzung fanden sich die ersten Proliferationserscheinungen von seiten der Muskelfasern, und zwar insofern als die Kerne an einzelnen durchschnittenen Fasern, innerhalb noch gute Querstreifung erkennenlassender kontraktiler Substanz gelegen, sich abrundeten, an Grösse zunahmen und bläschenförmig wurden. Der Sarkoplasmahof um die einzelnen Kerne erscheint verbreitert; durch einfache Teilung der Kerne, entsprechend dem Querdurchmesser (auch in anderen Ebenen geht die Teilung vor sich), werden Reihen von hintereinander gelegenen Kernen gebildet. Es ist jedoch nie der Kernwucherung eine Abgrenzung von Sarkoplasma gefolgt, so dass also keine zelluläre Einzelindividuen entstehen; immer bleiben die sich bildenden Sarkoplasten durch gemeinsame zusammenhängende Sarkoplasmamasse miteinander verbunden; nur dort, wo das Ende der so gebildeten Muskelzellenschläuche — denn um diese Gebilde handelt es sich jetzt — an den Wunddefekt anstösst, kommt es zur Abspaltung von isolierten Sarkoplasten, und hier repräsentieren diese grosskernige, mit 1—2 grossen Kernkörperchen versehene Zellen. In diesem Stadium ist es noch leicht, die Sarkoplasten an ihrer Grösse und ihrer mit Plasmafarbstoffen im Ton der Muskelsubstanz sich färbenden Plasmamasse, sowie ihren grossen bläschenförmigen, chromatinarmen Kernen von den umgebenden Zellen des Granulationsgewebes und den Leukozyten zu unterscheiden. In späteren Stadien fällt diese Unterscheidung schwer, da dann die Abkömmlinge der Bindegewebszellen auch zu grossen, epitheloiden sarkoplastenähnlichen Zellen heranwachsen; manchmal ist dann eine strikte Unterscheidung direkt unmöglich. Die gewucherten Muskelzellen zeigen gewöhnlich noch deutliche gemeinsame Umhüllung durch den Sarkolemmschlauch. Wie schon oben erwähnt, vermehren sich die von einer gemeinsamen Sarkoplasmamasse umgebenen gewucherten Muskelkerne durch einfache Querteilung, also amitotisch, nur ganz vereinzelt lassen sich, und dann nur an bereits isolierten Sarkoplasten, mitotische Kernteilungsbilder nachweisen. Die Isolierung der einzelnen Sarkoplasten geschieht dadurch, dass sie infolge der Kernwucherung innerhalb der Sarkolemmschläuche nach der Verletzungsstelle hin vorgeschoben werden; es geraten dabei die an die Wundstelle anstossenden Teile der Muskelzellschläuche in Kontakt mit dem Granulationsgewebe, das den Wunddefekt ausfüllt und um diese Zeit aus roten Blutkörperchen, Leukozyten und wuchernden Bindegewebszellen besteht; es wird so rein mechanisch durch Druck von hinten und Gegendruck

von vorn her eine Lösung der Sarkoplasten aus dem Verband der Muskelzellschläuche herbeigeführt. Neben den Muskelzellen innerhalb der Sarkolemmschläuche lassen sich auch dort, wo das Sarkolemm auf grössere Strecken intakt erscheint, Leukozyten in charakteristischer Konfiguration nachweisen, so dass also auch hier teilweise von Wanderzellenschläuchen gesprochen werden kann. Häufig zeigen die Leukozyten Zeichen des Zerfalles, Bildung von Lochkernen und Zerfall der Kerne in einzelne Fragmente. Auch die Sarkoplasten innerhalb der Muskelzellschläuche zeigen Zerfall unter Pyknose und Karyorhexis bis zum Zerfall in Kerntrümmer und Kernschutt. In dem Granulationsgewebe des Wunddefektes lassen sich in den wuchernden Bindegewebszellen Mitosen nachweisen, jedoch finden sich dieselben im Vergleich zu der vorhandenen Zellenmasse nur in geringer Anzahl; dagegen sind reichlich amitotische Kernteilungsfiguren vorhanden. Es muss also für den Frosch betont werden, dass Mitose und Amitose zusammen, und zwar letztere anscheinend häufiger, vorkommt, und dass beiden Kernteilungstypen wahrscheinlich annähernd die gleiche biologische Wertigkeit zugesprochen werden muss. An den Mitosen der Bindegewebszellen und der Sarkoplasten lässt sich ein deutlicher Teilungshof nachweisen; Unterschiede der Mitosen finden sich zwischen beiden Zellarten nicht. In den weiteren Stadien werden die Sarkoplasten und die noch erhaltenen Reste kontraktiler Substanz von dem gegen sie vordringenden wuchernden Granulationsgewebe durchwachsen; von den massenhaft produzierten Bindegewebszellen scheinen sie komprimiert zu werden und so zugrunde zu gehen; der Zerfall geht unter Atrophie des Plasmaleibes und Pyknose der Kerne vor sich; es handelt sich hier anscheinend um einen Prozess, bei dem das zerfallende Material der Sarkoplasten von den wuchernden Zellen des Granulationsgewebes nach chemischer Umwandlung assimiliert und zu ihrem Aufbau verwandt wird.

Progressive Bedeutung kommt den sich nur in geringem Grade vermehrenden Sarkoplasten nicht zu. Am Abbau der unter körnigem Zerfall zugrunde gehenden Sarkolyten nehmen neben den Leukozyten und fibroplastischen Elementen auch die Sarkoplasten teil; es lassen sich Bilder nachweisen, wo durch lakunäre Resorption die Sarkoplasten die zerfallenden Sarkolyten zum Schwunde bringen, aber auch durch phagozytäre Tätigkeit Teile derselben in ihrem Protoplamaleib aufnehmen. Das Protoplasma der Sarkoplasten ist homogen oder feinkörnig; Längs- oder Querstreifung lässt sich nie nachweisen;

ihre Form ist gewöhnlich rundlich; tritt Spindelform an einzelnen zutage, so ist sie durch mechanische Druckverhältnisse der sie umgebenden Zellen bedingt.

Die eigentliche Regeneration der Fasern geschieht durch Knospenbildung, und zwar finden sich die Anfänge hierzu in Form kernreicher Anschwellungen am Ende der Fasern und zwar dort, wo es zu einer vollständigen Resorption und zu einem vollständigen Wegtransport der zerfallenen kontraktilen Substanz gekommen ist. Die erste Anlage einer Knospe beobachtete ich bei einem Frosch von sieben Tagen. Figur 9. Hier fand sich an dem Ende einer Faser, das infolge unregelmässiger Einkerbungen geringe Spaltung zeigte, eine zirkumskripte Kernanhäufung; das Protoplasma des Faserteiles, in dem sich diese Kernanhäufung fand, sowie des ganzen Endes der Faser war homogen; erst weiter zentralwärts liess die Faser wieder Längsstreifung erkennen. Die Kerne liegen in unregelmässigen Haufen zusammen; ihre Form ist unregelmässig, sie sind offenbar an Ort und Stelle durch amitotische Vermehrung entstanden. Die Knospen nehmen einerseits als konisch zylindrische oder mehr halbkugelige Gebilde aus den Enden der alten Fasern ihren Ursprung, und es wächst dabei die Faser in die Knospe aus, anderseits zerfällt das Ende einer Faser in zwei oder drei Spaltungsprodukte, und die Spitzen der Teilungsprodukte wachsen dann wieder in Knospen aus, Figur 9; als Beginn der Knospenbildung findet sich eine zirkumskripte Kernanhäufung. Laterale Knospenbildung habe ich nicht beobachten können. Die Knospen wachsen bald in die Länge und bilden sich unter Kernvermehrung in lange bandartige Gebilde um. Die Form eines langen kernreichen Bandes ist die gewöhnliche; die Kernreihe liegt zentral axial parallel zur Längsachse der Bänder. Die Kernvermehrung erfolgt auf amitotischem Wege, und zwar liegen gewöhnlich die Kerne in der Einzahl hintereinander, Fig. 10b, aber auch durch Teilung in anderen Ebenen als senkrecht zur Längsachse der Knospe können mehrere Kernreihen nebeneinander zustande kommen. Die Spitze der Knospe ist gewöhnlich kernfrei und besteht aus homogenem oder ganz feingranuliertem Protoplasma, Fig. 10a. Die Konturen der Knospen sind glatt oder gezackt, manchmal fast sägeförmig Fig. 10, 12, 13. Die Kernreihen bestehen aus einer unregelmässigen Anzahl von Kernen, sind verschieden lang und voneinander in einzelne Gruppen durch kernloses Protoplasma getrennt; auch die Grösse und Gestalt der Kerne kann wechseln. Von den alten Fasern unterscheiden sich die Knospen durch ihre Färbbarkeit; an Häm.-

Eosinpräparaten und Präparaten nach *van Gieson* erscheint die Knospe dunkler gefärbt als die Faser selbst, an Saffraninpräparaten heller; auch unterscheiden sich die Kerne der Knospen durch ihre kleine rundliche Form von den grösseren länglichen Kernen der Muskelfasern. Während im Anfang die Knospe homogenes Protoplasma zeigt, findet sich bald Differenzierung des Plasmas in Längsfibrillen, und zwar beginnt dieselbe in den der alten Faser benachbarten Teilen der Knospe; die Längsfibrillen treten rings um die Kernreihen herum auf, die selbst noch in homogenem Plasma liegen bleiben. Die einzelnen Längsfibrillen sind noch durch deutliches undifferenziertes Sarkoplasma voneinander getrennt; man kann so eine axial gelegene, die Kernreihen enthaltende protoplasmatische Markzone der Knospe von einer längsfibrillierten kontraktilen Rindenzone unterscheiden (Figur 10, 11). Das Auftreten der Fibrillenzeichnung in den jungen Knospen ist schwer zu erklären; jedenfalls können mechanische Momente oder funktionelle Inanspruchnahme zur Erklärung ihrer Genese bei diesen wachsenden jungen Muskelfasern nicht herangezogen werden können, weil ihnen zur eventuellen Kontraktion bei ihrem Vordringen in das Granulationsgewebe der Angriffspunkt fehlt; es scheint sich somit bei der Fibrillierung um eine dem Sarkoplasma immanente Eigenschaft zu handeln, die von einer gewissen Phase des Wachstums an in Erscheinung tritt. Es wachsen also die Knospen in das Granulationsgewebe vor, und indem ihre Bildung von den an den beiden Seiten des Wunddefektes liegenden Fasern ausgeht, findet man bald (ca. nach 20 Tagen) das die Wunde ausfüllende Granulationsgewebe überaus reichlich von Knospen in verschieden weit vorgeschrittenen Stadien durchzogen. Eine Knospe, welche die ganze Breite der Wunde bis zur anderen Seite hin brückenartig durchquert, habe ich nicht beobachten können; es scheint dies auch nicht vorzukommen, indem die Wachstumstendenz der Knospen an den Widerständen, die sich ihnen in dem Granulationsgewebe entgegenstellen, sich bricht. Auf den Widerstand, den das Granulationsgewebe den wachsenden Knospen bietet, ist es wohl auch zurückzuführen, dass viele Knospen an ihrer Spitze eine hirtenstabförmige Krümmung aufweisen, indem die Spitze der Knospe sich umbiegt und wieder in der Richtung, aus der sie hergekommen ist, zurückwächst. Fig. 12, 13. Auch die öfters zu beobachtende gablige Teilung der Enden der Knospen (Fig. 13a) möchte ich auf Kosten derartiger mechanischer Momente setzen. Wenn die protoplasmatische Spitze der Knospe auf ein Hindernis stösst, sucht sie

dasselbe unter Nebenvorbeiwachsen rechts und links zu umgehen[1]). Die weitere Umwandlung der Knospen in junge Fasern geschieht nun dadurch, dass sie unter Zunahme der Längsfibrillen an Dicke zunehmen; dabei nimmt auch die protoplasmatische Innenzone der Knospen immer mehr die Längsfibrillierung an, bis schliesslich die Kerne nichts mehr oder nur noch wenig undifferenziertes Sarkoplasma um sich haben. Neben der Längsstreifung wird dann auch die Querstreifung deutlich, und zwar erscheint dieselbe unregelmässig an verschiedenen Stellen der Knospe. Ein Hervorgehen der Querstreifung aus quergestellten Körnchenreihen habe ich nicht beobachten können. Es vermehren sich weiter die Kerne stark durch amitotische Teilung; durch Teilung der Kerne der Länge nach kommen parallel zu einander verlaufende Kernreihen zustande. Die Kerne rücken dann auseinander und verteilen sich über die Faser hin, stehen zunächst noch unregelmässig und nehmen dann eine alternierende Stellung ein, die jedoch nie die Regelmässigkeit der Kernstellung der alten Fasern erreicht. Die Bildung der jungen Fasern durch Knospung ist beim Frosch sehr reichlich.

Über die Entstehungsweise des Sarkolemms beim Frosch glaube ich imstande zu sein, genaue Angaben machen zu können. Beim Studium meiner Präparate habe ich die Überzeugung gewonnen, dass die Sarkolemmbildung von den Bindegewebszellen ausgeht, die sich den Knospen parallel zur Längsachse anlegen. Diese Zellen scheiden feine Fibrillen aus[2]), und indem sich diese Fibrillen aneinanderlegen und miteinander verschmelzen, bilden sie das Sarkolemm, das zunächst äusserst dünn und fein ist. In Fig. 11 c lässt sich von dem unteren Bindegewebskern aus nach oben und unten eine feine Faser nachweisen, die ich für die erste Anlage der sich bildenden

[1]) Ich nehme einen den Knospen innewohnenden Wachstumstrieb an, indem ich dem Sarkoplasma eine hypothetische Tendenz zum Vorwachsen zuvindiziere. Welche Kräfte dabei das Auswachsen der Knospen in letzter Linie beeinflussen (chemotaktische Einflüsse?), kann ja den mikroskopischen Bildern nicht entnommen werden.

[2]) Ich glaube sicher, dass die Fibrillen innerhalb des Körpers der fibroplastischen Elemente entstehen, in dem ich auch immer die Fibrillen in nächster Nähe der Kerne, nie durch eine breitere Schicht homogenen Plasmas von ihnen getrennt, auftreten sah; ich erwähne dies nur nebenbei, umsomehr als bei der Beobachtung so minutiöser Verhältnisse die individuelle Auffassung des mikroskopischen Bildes viel mitspricht, und sich andererseits diese nur mit den stärksten Vergrösserungen und besten Systemen sichtbaren Verhältnisse zeichnerisch schlecht wiedergeben lassen.

Sarkolemmmembran halte. In Fig. 14 gebe ich die Zeichnung eines Präparates, das mir die Entstehung des Sarkolemms aus dem Bindegewebe zur Evidenz zu beweisen scheint. Man sieht hier um den Kern einer Bindegewebszelle b ein System feinster sich verzweigender Fibrillen, deren Summe nach oben und nach unten in eine dünne, äusserst scharf konturierte Faser übergeht. Diese Faser repräsentiert das Sarkolemm, und zwar ist dies hier deshalb so deutlich, da — wohl infolge der Fixierung — eine Abhebung derselben von der kontraktilen Substanz der jungen Faser erfolgt ist. Hier ist das eingetreten, was man bei den alten Muskelfasern beim Frosch leicht durch Zusatz von Wasser erreichen kann, nämlich ebenfalls eine Abhebung des Sarkolemms in Form einer scharf konturierten Linie.

Zusammenfassung.

1. Die Regeneration der Muskelfasern beim Frosch erfolgt in der Kontinuität mit den alten Fasern und zwar durch terminale Knospenbildung.

2. Die Knospenbildung erfolgt einerseits, indem das ganze Faserende in die Knospe auswächst, oder

3. es erfolgt vorher eine Spaltung des Faserendes in Spaltungsprodukte, und diese Spaltungsprodukte wachsen in Knospen aus.

4. Den Beginn der Knospenbildung zeigen beim Frosch zirkumskripte Kernanhäufungen an den Enden der Fasern oder der Spaltungsprodukte.

5. Der Kernvermehrungsmodus bei der Muskelregeneration des Frosches ist die Amitose.

6. Die Bildung des Sarkolemms erfolgt durch Bindegewebszellen, die sich den Knospen parallel zur Längsachse anlegen und Fibrillen ausscheiden. Durch Aneinanderlegen und Verschmelzen der Fibrillen wird das Sarkolemm gebildet.

7. Die Regeneration der Muskelfasern beim Frosch ist eine weitgehende und erfolgt relativ schnell; abhängig ist auch sie vom vorherigen Wegtransport des zerfallenen Materials der alten Fasern.

Kröte (Bufo vulgaris.)

Über die Regeneration der Muskelfasern bei der Kröte kann ich leider keine ausführliche Mitteilung machen wie bei den anderen

Amphibien, insofern als mir einige Experimentiertiere eingingen und zwar zu einer Zeit, als die Regeneration wenigstens in ausgesprochenem Masse noch nicht im Gange war, andererseits von mir die Tiere vor einer die Regenerationsverhältnisse in genügender Weise zeigenden Zeit getötet wurden. Es lag dies zum Teil daran, dass bei der Kröte im Vergleich zum Frosch die Regeneration sehr spät einsetzt, und dass dies, wie auch schon für die anderen Tiere des öfteren erwähnt, verschuldet wird, durch eine nur sehr langsam verlaufende Resorption des Zerfallsmaterials der alten Muskelfasern. An dieser Trägheit der Resorption ist wohl bei der Kröte die mangelnde Neigung der Sarkolyten zum Spontanzerfall schuld, so dass kleinere gut resorptions- und transportfähige Stücke zunächst nicht gebildet zu werden scheinen. So waren z. B. in meiner für den Frosch angesetzten Versuchsreihe schon mit dem 13.—16. Tage Muskelknospen in überaus deutlicher Weise und in reichlicher Menge sichtbar, während bei der Kröte um diese Zeit noch Degenerationsbilder das mikroskopische Bild beherrschten, von proliferativen Erscheinungen an den Muskelfasern noch nichts zu sehen war. Wenn ich auch der Ansicht bin, dass für den schnelleren oder langsameren Verlauf der sich bei der Regeneration abspielenden Prozesse verschiedene Momente, individuelle Besonderheiten, Art und Ausdehnung der Verletzung mit in Betracht kommen, so scheint mir trotzdem ein derartiger Unterschied in Bezug auf die Zeitverhältnisse bei so nahestehenden Tieren bemerkenswert und kann nicht nur durch Individualität und äussere Momente erklärt werden, sondern muss als etwas für die Spezies Eigentümliches (innere Ursachen) aufgefasst werden.

Trotzdem nun meine Befunde in Bezug auf die letzten Stadien der Regeneration lückenhaft sind[1]), gebe ich hier doch eine Schilderung derselben, auch schon deswegen, um dem von *Galleoti* und *Levy* (52) für die Kröte angenommenen Regenerationsmodus der Muskelfasern durch Sarkoplasten entgegenzutreten. Auch hier bei der Kröte verliefen bei Brand- und bei Schnittwunden die sich an die Verletzung anschliessenden Vorgänge sowie die beginnenden Regenerationsprozesse in gleicher Weise. Die im Anschluss an die Verletzung auftretenden Veränderungen sind die gewöhnlichen; der Wunddefekt findet sich zunächst mit feinfädiger Gerinnselmasse ausgefüllt, die Leukozyten und rote Blutkörperchen enthält. Die von der Verletzung betroffenen

[1]) Neue Versuche, um die Regeneration bei der Kröte vollständig untersuchen zu können, sind im Gang.

Muskelfasern zeigen hauptsächlich scholligen Zerfall in Sarkolyten. Diese lassen nun bei der Kröte wenig Neigung zum Spontanzerfall erkennen, dagegen findet sich eine starke Infiltration derselben in Form kleinerer oder grösserer sich mit Osmiumsäure schwarz färbender Fettkörnchen.

Mit der mangelnden Neigung der Sarkolyten zum Spontanzerfall, die ja in einer grösseren Resistenz der Muskelfasern der Kröte ihren Grund haben könnte, steht in Zusammenhang, dass man hier nur wenig Bilder Zerfallsprodukte der Sarkolyten phagozytierender Leukozyten vorfindet: es scheint der Abbau der Sarkolyten ein mehr durch chemische Prozesse bedingter zu sein; dafür spricht der langsame Verlauf der Resorption des Zerfallsmaterials und der langsame Schwund der Sarkolyten; für stärkere physikalisch-chemische Prozesse innerhalb der Sarkolyten spricht ja auch das reichliche Vorhandensein von Fett (im Gegensatz zum Frosch, wo mehr phagozytäre Aufnahme der Zerfallsprodukte in korpuskulärer Form stattfindet). Wucherungsvorgänge in Form amitotischer Kernvermehrungen in den vom Schnitt betroffenen oder der Verletzungsstelle benachbarten Fasern lassen sich bei der Kröte nur in geringer Anzahl nachweisen; damit steht im Einklang, dass nur selten Muskelzellschläuche zu konstatieren sind. Nie kommt es bei diesen Muskelzellschläuchen zu Abspaltungen selbständiger Sarkoplasten und von seiten dieser Gebilde zu progressiver, mit der Regeneration in Zusammenhang stehender Entwickelung; sie sind keine dauerfähigen Elemente und gehen hauptsächlich unter fettigem Zerfall zugrunde. Dagegen scheint mir ein Befund bei der Kröte bemerkenswert, den ich mit der Regeneration wenigstens in weitere Beziehung bringen möchte. Es zeigen nämlich die Muskelfasern in der Nachbarschaft der Verletzungsstelle, auch diejenigen, welche selbst nicht von der Verletzung mitbetroffen sind, ein reichliches Vorhandensein von Fetttröpfchen in den Interfibrillärspalten; dabei sind die Kerne der Fasern sowie die Quer- und Längsstreifung vollkommen erhalten. Das Phänomen des Auftretens von Fett in den Muskelfasern möchte ich für den Ausdruck eines erhöhten Stoffwechsels, einer stärkeren physikalisch-chemischen Aktivität des Protoplasmas der an den Defekt grenzenden Muskelfasern halten und deute diesen Vorgang im Sinne eines regeneratorischen; das Auftreten von Fett ist hier der morphologische Ausdruck einer beginnenden regeneratorischen Phase der zum Ersatz des Muskeldefektes tendierenden Fasern.

Es beginnt nun die Regeneration, wie schon oben erwähnt, bei der Kröte spät; die ersten Anfänge dazu konnte ich bei einem Tiere, 36 Tage nach der Verletzung, beobachten. Um diese Zeit sind die Zerfallsprodukte ziemlich weggeschafft, und es findet sich an der Stelle der Verletzung ein aus fibroplastischen Elementen, Leukozyten, sprossenden Kapillaren bestehendes Granulationsgewebe; innerhalb des Granulationsgewebes lassen sich noch Reste mit Fetttröpfchen beladener Sarkolyten nachweisen. Muskelknospen habe ich nun bei der Kröte bis zum 36. Tag nach der Verletzung nicht nachweisen können, dagegen finden sich reichlich Aufspaltungen der Faserenden; die Spaltungslinien gehen tief bis in die Substanz der Fasern hinein, und es werden so lange fingerförmige Spaltungsprodukte gebildet; diese zeigen gut ausgebildete Quer- und Längsstreifung und an den Enden derselben lassen sich amitotische Kernteilungsbilder nachweisen Fig. 15a; innerhalb des Faserendes sowie auch der Spaltungsprodukte finden sich Fetttröpfchen, die in Reihenform gewöhnlich in den Interfibrillärspalten der Längsfibrillen zur Entwickelung gekommen sind. Weitere Befunde, die den weiteren Regenerationsvorgang bei der Kröte darlegen, habe ich an Präparaten bis zu 36 Tagen nicht erheben können, jedoch glaube ich aus dem bis jetzt Beobachteten soviel schliessen zu dürfen, dass die Regeneration der Muskelfasern der Kröte nicht in einer prinzipiell verschiedenen Weise von den anderen anuren Amphibien verläuft; dass sie jedenfalls nicht nach dem von *Galleoti* und *Levy* geschilderten Typus durch Sarkoplastenabspaltung und Umwandlung derselben zu jungen Fasern vor sich geht. Ohne den auf Grund weiterer Untersuchung zu erhebenden Befunden vorgreifen zu wollen, scheint doch wohl auch schon jetzt die Ansicht gerechtfertigt, dass die Regeneration der Muskelfasern der Kröte in der Kontinuität mit den alten Fasern erfolgt. Ob dabei die beobachteten Spaltungsprodukte der Faserenden durch Auswachsen der Fibrillenzüge sich direkt in junge Fasern umwandeln, ob sie vorher Knospen bilden, die zu jungen Fasern werden, oder ob durch Knospenbildung von seiten des ganzen Faserendes die junge Muskelfaser entsteht, darüber müssen die weiteren bei der Kröte anzustellenden Experimente Aufklärung geben.

Zusammenfassung.

1. Die Regeneration der Muskelfasern bei der Kröte geschieht nicht durch Sarkoplasten.

2. Die beobachtete Aufspaltung der Faserenden ist wahrscheinlich als ein die Regeneration einleitender Prozess zu betrachten.

3. Die Regeneration bei der Kröte erfolgt relativ langsam; der Grund hierzu liegt in der mangelnden Neigung der Sarkolyten zum Spontanzerfall in kleinere Bruchstücke, wodurch die Resorption und der Wegtransport des zerfallenen Materials der alten Fasern verzögert wird.

Laubfrosch (Hyla arborea).

Über die Befunde beim Laubfrosch kann ich mich kurz fassen, da sie fast durchweg dieselben waren, wie beim Frosch, nur in der Bildung der von den Fasern ausgehenden Knospen kamen Unterschiede vor, die sich jedoch nicht als prinzipielle erwiesen. Hinsichtlich der zeitlichen Verhältnisse der Regeneration ist zu bemerken, dass diese beim Laubfrosch später einsetzt wie beim Frosch und in ihren einzelnen Phasen langsamer verläuft; da bei beiden Tieren Art, und soweit sich dies überhaupt erreichen liess, auch Intensität der Verletzung die gleiche war, und da ich diese Erscheinung bei allen untersuchten Vertretern der Spezies Hyla fand, so stehe ich nicht an, den relativ langsamen Verlauf der Regeneration für etwas für Hyla Spezifisches und in gewisser Beziehung Charakteristisches zu halten. Schnitt- und Brandwunden verhielten sich hinsichtlich der mikroskopischen Verhältnisse gleich.

Als Veränderungen im Anschluss an die Verletzung fanden sich wieder Retraktion der in ihrer Kontinuität durchtrennten Fasern innerhalb der Sarkolemmschläuche, Erstarrungsnekrose infolge der Hitzeeinwirkung, scholliger Zerfall der kontraktilen Substanz in Sarkolyten; das Sarkolemm blieb an den verletzten Fasern lange Zeit erhalten und nachweisbar. Vom zweiten Tag an fand sich zwischen den verletzten Muskelfaserenden ein dichtes, aus Leukozyten bestehendes Infiltrat, das auch an einzelnen Stellen die Lücken zwischen den Sarkolyten innerhalb der Sarkolemmschläuche ausfüllte. Beim Laubfrosch ist der Spontanzerfall der Sarkolyten in kleinere Zerfallsprodukte ein stärkerer, und dementsprechend sind Bilder korpuskuläre Zerfallsprodukte phagozytierender Leukozyten reichlich. Neben den Wanderzellschläuchen finden sich Muskelzellschläuche, die durch amitotische Kernvermehrung der Fasern und vereinzelte Sarkoplastenabspaltung im Bereich der Wundzone gebildet werden; sie sind beim

Laubfrosch in nur geringer Anzahl zu beobachten. In den isolierten Sarkoplasten lassen sich Mitosen nachweisen; aber auch beim Laubfrosch stellen die Sarkoplasten keine sich weiter bildenden Elemente dar; unter körnigem sowie fettigem Zerfall gehen sie zugrunde. Nach dem 15. Tage habe ich sie nicht mehr beobachten können.

Die Regeneration der Muskelfasern beim Laubfrosch setzt nun ebenfalls dann ein, wenn die Zerfallsprodukte der alten Fasern ziemlich weggeschafft sind, und zwar erfolgt sie beim Laubfrosch ebenfalls durch Knospenbildung; hier finden sich jedoch zwischen Frosch und Laubfrosch Unterschiede in der Bildungsweise. Während beim Frosch als erster Beginn der Knospenanlage eine zirkumskripte Kernwucherung am Ende der alten Fasern sich nachweisen liess, ist von einer derartigen Wucherung der Kerne im Bereich der Enden der alten Fasern bei Hyla nichts oder nur wenig zu sehen. Die erste Anlage zur Knospe zeigt sich hier in Form eines homogenen protoplasmatischen Auswuchses am Ende der Fasern; der proximale Teil des Faserendes, der nur noch die Längsstreifung gut erkennen lässt, geht kontinuierlich unter Ausstrahlung der Längsfibrillierung in die Protoplasmamasse der Knospe über. Fig. 16 zeigt die Verhältnisse der Knospenbildung in frühem Stadium beim Laubfrosch. Man sieht hier die unregelmässig konturierte homogene Protoplasmamasse der Knospe der alten Faser aufsitzen; die Längsfibrillierung der alten Faser hört an der Knospe auf. Distalwärts zeigt die alte Faser noch Querstreifung. Auch beim Laubfrosch finden sich Aufspaltungen der Faserenden durch verschieden tief in die Fasern sich hineinerstreckende Spaltungslinien; diese Spaltungen sind für die Regeneration von Bedeutung, indem auch die Enden der Spaltungsprodukte Auswachsen in homogene oder feingekörnte protoplasmatische Knospen zeigen. Auch hier lässt sich zunächst im Bereich der Spaltungsprodukte nichts von einer Kernvermehrung nachweisen; sie beginnt erst dann in dem die Knospen produzierenden Protoplasma, wenn die Knospen eine gewisse Grösse erlangt haben, und wenn in den Randpartien derselben die ersten Längsfibrillen sichtbar geworden sind. Man sieht dann in den Faserenden sowohl wie in den Spaltungsprodukten reichlich amitotische Kernvermehrungsbilder; aus dieser Wucherung resultieren eine grosse Anzahl längsovaler, heller, mit deutlichem homogenen Kernkörperchen versehener Kerne, die sich in den zentralen Partieen der Knospen vorschieben. Dadurch, dass die Längsfibrillierung der Knospe auch beim Laubfrosch in den Aussenpartien zuerst auftritt, die Kerne sich zentral axial in den zunächst

noch protoplasmatischen Partien vorschieben, kommt auch hier eine Scheidung des Knospenmaterials in eine kernhaltige protoplasmatische Innenzone und längsfibrillierte kontraktile Rindenzone zustande; dabei scheinen die Längsfibrillen der alten Faser kontinuierlich in die der Knospe überzugehen. Ich habe die Knospenbildung nur immer terminal, wie an den Seiten einer Faser beobachtet.

Die weitere Ausbildung der Knospen und Umwandlung derselben in junge Fasern geht nun so vor sich, dass die Längsfibrillierung auf Kosten der protoplasmatischen Innenzone zunimmt, so dass bald auch die Kerne von Längsfibrillen umsäumt werden; undifferenziertes Protoplasma ist dann nur noch wenig in perinukleärer Anordnung nachweisbar. Querstreifung lässt sich bald in den den Faserenden benachbarten Partien der Knospe nachweisen (Fig. 17). Es präsentieren sich um diese Zeit (Präparate vom 36.—44. Tag) die Knospen als lange bandförmige Gebilde; die in das Granulationsgewebe vordringende Spitze ist kolbenförmig verbreitert und zeigt homogenes oder feingekörntes Protoplasma, die äusserste Spitze ist gewöhnlich kernfrei, etwas hinter derselben finden sich Kerne meist in Form einer zirkumskripten rundlichen Anhäufung. Der übrige Teil zeigt deutlich ausgesprochene Längsfibrillierung, zentral gelegene Kernreihen; die den Faserenden zunächst gelegenen Partien zeigen Querstreifung. Die Bilder der Knospen bei Hyla sind also nicht von denen des Frosches verschieden. Die weitere Umbildung der Knospe geschieht nun dadurch, dass dieselben dicker werden, indem die Längsfibrillen an Zahl zunehmen; es bilden sich durch Längsteilungen der Kerne mehrere Kernreihen nebeneinander; wahrscheinlich durch ungleichmässiges Wachstum der Knospe an den verschiedenen Stellen bilden sich unregelmässige Kerngruppierungen; die Kerne rücken dann auseinander und lagern sich in die Aussenpartien der jungen Fasern; hie und da sind sie deutlich alternierend gestellt; die Querstreifung nimmt den ganzen Bereich der Faser ein, allerdings ist sie nicht überall gleich deutlich. Bemerkt muss werden, dass die Bildung der Knospen jedoch nicht in der reichlichen Anzahl wie beim Frosch erfolgt. Soweit auf eine nicht sämtliche Schnitte der Serie berücksichtigende Zählung der Knospen bei beiden Tieren Gewicht gelegt werden kann, ist sie ungefähr um ein Dritteil geringer.

Eine Begrenzung durch das Sarkolemm ist bei den Knospen schon relativ früh deutlich; ich habe dasselbe bei einzelnen Knospen schon nachweisen können, deren Protoplasma eben beginnende Längs-

fibrillierung zeigte. Auch bei Hyla möchte ich die Bildung des Sarkolemms aus dem Bindegewebe behaupten, und zwar wieder durch Bindegewebszellen, die sich den jungen Knospen parallel zur Längsachse derselben anlegen. Es ist auf Grund der mikroskopischen Bilder genau derselbe Vorgang der Bildung wie beim Frosch. Die Bindegewebszellen scheiden Fibrillen aus, die sich unter Aneinanderlegen und Verschmelzen zu einer scharf konturierten Faser zusammenlegen, die sich ihrerseits der Seite der Knospe anschmiegt. Fig. 18 zeigt diese Verhältnisse der Bildung. Hier ist eine Knospe wiedergegeben, deren Protoplasma feingekörnt ist, und in der eben Andeutung von Längsfibrillierung deutlich ist; rechts und links an den Seiten der Knospe finden sich Bindegewebskerne (b), an deren Polen Fibrillen sichtbar sind; die Summe der Fibrillen geht in eine deutliche, scharf konturierte, wellig verlaufende Faser (s) über, die als Grenzmembran sich der Knospe anlegt; es repräsentiert diese Grenzmembran das Sarkolemm.

Zusammenfassung.

Es erfolgt die Regeneration der Muskelfasern beim Laubfrosch in derselben Weise wie beim Frosch, so dass eine Zusammenfassung der Befunde bei Hyla nur eine Wiederholung der oben für den Frosch gegebenen sein kann; was vom Frosch verschieden ist, ist folgendes:

Den Beginn der Knospenbildung stellen beim Laubfrosch homogene oder feingekörnte, protoplasmatische, kernfreie Auswüchse der Enden der Fasern oder der Spaltungsprodukte der Faserenden dar; Kernwucherungen im Bereich der alten Fasern oder der Spaltungsprodukte finden sich zunächst nicht; sie werden erst zu einer Zeit deutlich, wenn sich innerhalb der Knospen Längsfibrillen differenzieren; indem diese Kerne sich in den zentralen Partien der Knospen vorschieben, werden sie zu den Kernen der Knospen.

Wassersalamander (Triton taeniatus und cristatus).

Als Vertreter der geschwänzten Amphibien untersuchte ich die bei uns vorkommenden Arten der Wassersalamander, den Triton taeniatus und den Triton cristatus. Bei beiden Tieren waren hinsichtlich der mikroskopischen Verhältnisse Unterschiede nicht zu kon-

statieren, so dass ich die bei ihnen erhobenen Befunde zusammen beschreiben kann; auch verhielten sich die Brand- sowie die Schnittwunden mikroskopisch gleich.

Die an die Verletzung sich anschliessenden Veränderungen sind bei diesen Tieren die gleichen wie bei den anderen bisher beschriebenen; der Endeffekt ist wieder scholliger Zerfall der verletzten Muskelfasern in Sarkolyten; auch bei Triton findet ein auf weite Strecken der verletzten Fasern hin deutlicher fortgeleiteter Zerfall statt, und da die Länge der Muskelfasern der Rückenmuskulatur wegen der sich in relativ geringen Abständen vorfindenden bindegewebigen Muskelsepten keine sehr bedeutende ist, so findet öfters ein Zugrundegehen der Fasern bis zu den die Muskelsegmente trennenden Bindegewebssepten statt. Hier pflegt sich jedoch stets noch etwas kernhaltige kontraktile Substanz zu erhalten; es ist dies in gewissem Grade für die nachher einsetzende Regeneration von Bedeutung. Das Sarkolemm ist bei Triton um die zerfallende kontraktile Substanz bei einigen Fasern noch lange Zeit nachweisbar, bei anderen verschwindet es bald. Die einzelnen Fasern verhalten sich darin verschieden. Die Sarkolyten, die im Anfang grosse, oft wurstförmig aussehende Gebilde darstellen, zerfallen, anscheinend spontan, in kleinere Bruchstücke, die unter körniger Nekrose und fettiger Metamorphose sich weiter verkleinern. Zwischen den Sarkolyten finden sich Leukozyten in mässiger Menge, z. T. mit phagozytären Zelleinschlüssen zerfallener Sarkolyten beladen. An den Fasern in der Umgebung der Verletzungsstelle, sowie an den Resten der noch erhaltenen, von der Verletzung betroffenen Fasern findet Wucherung der Kerne auf amitotischem Wege statt; es bilden sich Kernreihen, die jedoch gewöhnlich nicht über 4—5 Einzelkerne enthalten. Durch diese Kernwucherung entstehen Muskelzellschläuche; die einzelnen Zellen der Schläuche liegen zunächst noch in gemeinsamer Protoplasmamasse eingeschlossen; durch Vorschieben einzelner Kerne nach dem Ort der Verletzung hin und Abspaltung derselben mit einer zugehörigen Menge von Protoplasma kommt es zur Bildung isolierter Sarkoplasten; bald aber zerfällt auch die durch die Kernwucherung zustande gekommene synzytiale Zellmasse, und es bestehen nun die Muskelzellschläuche aus einer verschieden grossen Zahl von Einzelindividuen. Die Bildung der Muskelzellschläuche fällt in die Zeit zwischen dem 4. bis 21. Tag. Die Sarkoplasten charakterisieren sich als grosse runde oder auch polygonale Zellformen mit grossem runden, etwas exzentrisch gelegenen Kern, der, chromatinarm, mehrere homogene, sich jedoch intensiv färbende

Kernkörperchen enthält; ihr Protoplasma ist homogen oder leicht körnig und färbt sich im Tone der kontraktilen Substanz.

Es lassen sich weiterhin an den Sarkoplasten Veränderungen in zweierlei Richtung hin erkennen; ein Teil dieser ist degenerativer Natur, und die Sarkoplasten gehen also teilweise unter körnigem, vakuolärem und fettigem Zerfall zugrunde; ein anderer Teil ist progressiver Natur und im Sinne einer Weiterentwicklung zu deuten. Als Anfänge zu einer solchen möchte ich das öfter zu beobachtende Vorhandensein von Sarkoplasten mit hypertrophischen Kernen auffassen; die Kerne übertreffen an Grösse die sonst sich findenden Sarkoplastenkerne bis um das Dreifache und sind wahre Riesenkerne mit hypertrophischen Kernkörperchen; andererseits scheint mir das Auftreten von Fett in den Sarkoplasten bei vollkommen guter Kernerhaltung in dem Sinne erwähnenswert. Beide Beobachtungen fasse ich als das morphologische Substrat einer an den Sarkoplasten zutage tretenden Wachstumsenergie auf. Es unterscheiden sich die Sarkoplasten von den fibroplastischen Zellen des sie umgebenden Granulationsgewebes nicht sehr deutlich. Der Kern ist jedoch gewöhnlich etwas grösser wie der der Bindegewebszellen; dann haben die Kerne der Bindegewebszellen ein stärkeres Chromatingerüst und erscheinen darum dunkler; es sind jedoch die Unterschiede minutiöser, feiner Natur.

Die Regeneration der Muskelfasern bei Triton geht nun von den Sarkoplasten aus, die zu spindligen Zellelementen heranwachsen und zu jungen Fasern sich umgestalten. Die Verhältnisse dabei sind im einzelnen folgende: Die Sarkoplasten gehen aus der anfänglichen runden in eine kurzspindlige Form über und vermehren sich mitotisch und amitotisch. Wie aus dem gegenseitigen Mengenverhältnis der mikroskopischen Kernvermehrungsbilder zu schliessen ist, erfolgt die Mitose häufiger als die Amitose; letztere kommt jedoch auch in isolierten Sarkoplasten unzweifelhaft vor, und zwar resultieren auf diesem Weg, indem sich das Protoplasma der sich durch amitotische Kernvermehrung bildenden zweikernigen Zelle der Länge nach teilt, ebenfalls wieder kurz spindelförmige Elemente von derselben Beschaffenheit, wie die durch Mitose gebildeten. Es lässt sich nun nicht mit Sicherheit ausschliessen, dass die amitotische Kernvermehrung innerhalb der Sarkoplasten direkt zur Bildung junger Fasern Veranlassung gibt; für diese direkte Bildung der jungen Fasern aus durch amitotische Vermehrung der Sarkoplasten entstandenen Zellsynzytien sprechen Bilder, bei denen durch amitotische Kernvermehrung eine

ganze Anzahl Kerne gebildet werden, und bei denen der Kernteilung eine Protoplasmateilung nicht nachfolgt, also keine zellulären Einzelindividuen mehr gebildet werden. Es ist jedoch dieser Gang der Umbildung der Sarkoplasten in junge Fasern nicht der am häufigsten zu beobachtende, und ich bin auf Grund der manchmal recht schwer zu deutenden mikroskopischen Bilder zu der Anschauung gekommen, dass die Sarkoplasten, seien sie auf mitotischem oder amitotischem Wege entstanden, in die Länge wachsen, längsspindlig werden und unter Aneinanderlegen und Verschmelzen die junge Faser bilden. Im einzelnen geht dies folgendermassen vor sich: Es gehen die Sarkoplasten aus ihrer kurzspindligen Form in eine längsspindelförmige über, dabei streckt sich der Kern und wird ebenfalls lang, bandförmig (Fig. 19). Die Sarkoplasten zeigen das Bestreben, sich mit ihrer Längsachse parallel zueinander zu ordnen; ihr Protoplasma ist um diese Zeit (Präparate vom 30.—38. Tag) feingranuliert und lässt eben beginnende Längsfibrillierung erkennen; die Längsfibrillen scheinen an den Polen der Spindeln zuerst deutlich zu werden; die Pole werden mit dem Auftreten der Längsfibrillen in ihrer Begrenzung undeutlich und fasern sich auf (Fig. 19a); an den aufgefaserten Polenden kann man gewöhnlich die Fibrillen am besten erkennen. Es legen sich dann die einzelnen Sarkoplasten aneinander, und zwar gewöhnlich in alternierender Stellung, indem der kernhaltige Teil des einen sich dem protoplasmatischen Teil des anderen anlegt; dann verschmelzen sie miteinander, indem, wie es scheint, die Fibrillenzüge ineinander übergehen.

Es repräsentieren also bei Triton die jungen Fasern zum grössten Teil wenigstens symplasmatische Bildungen und sind durch Aneinanderlegen und Konfluenz der Sarkoplasten entstanden. In Fig. 20 ist ein Teil einer jungen Faser gezeichnet, an der das Auseinanderlegen der Sarkoplasten und die Konfluenz der Zellen zu einer Faser noch deutlich ist; das Protoplasma der jungen Faser ist hier noch fein gekörnt, die Längsfibrillierung noch nicht sehr deutlich. Das weitere Wachstum der jungen Fasern geht so vor sich, dass dieselben unter Zunahme der Fibrillenzahl an Dicke zunehmen; im allgemeinen stellen die sich bildenden jungen Fasern bei Triton schmale, bandartige, jedoch zylindrische Gebilde dar; der Dickendurchmesser ist nur gering. Dadurch dass sich die einzelnen Bänder aneinanderlegen, können auch dickere Fasern entstehen. Ist die junge Faser durch Verschmelzung aus Sarkoplasten einmal gebildet, so geht die weitere Vermehrung der Kerne auf amitotischem Wege vor sich (Fig. 21).

Die Querstreifung kann mit der Bildung der jungen Faser deutlich werden, kann aber auch erst später deutlich in die Erscheinung treten. Es finden sich die jungen Fasern bei Triton in beträchlicher Menge, und ihre Zahl scheint, wie aus dem Vergleich mit unverletzt gebliebenen Muskelsegmenten geschlossen werden kann, der Zahl der ursprünglich an der Verletzungsstelle vorhandenen Muskelfasern nahezukommen; dabei erscheint die Regeneration am Grunde des gesetzten V förmigen Wunddefektes eine vollkommene, insofern als die neugebildeten jungen Fasern die ganze Breite des Defektes überbrücken.

Über die Bildung des Sarkolemms kann ich keine Angaben machen; ich habe es auch bei in der Bildung weit vorgeschrittenen Fasern (Präparate vom 44. Tag) noch nicht nachweisen können; auch fand sich die bei dem Frosch und Laubfrosch beobachtete Anlagerung von Bindewebszellen nicht.

Zusammenfassung.

1. Die Regeneration der Muskelfasern bei Triton taeniatus und cristatus erfolgt diskontinuierlich von den alten Fasern und zwar durch Sarkoplasten.

2. Die Sarkoplasten wandeln sich in längsspindelige Elemente um; durch amitotische Kernvermehrung entstehen synzytiale kernreiche Bänder, die zu jungen Muskelfasern werden.

3. Der grössere Teil der Muskelfasern bildet sich durch Aneinanderlegen und Konfluenz der zu längsspindeligen Elementen gewordenen Sarkoplasten; es stellen somit die jungen Muskelfasern symplasmatische Bildungen dar.

4. Der Kernteilungsmodus bei der Muskelregeneration ist Mitose und Amitose in den isolierten Sarkoplasten; Amitose in den sich weiter bildenden jungen Muskelfasern. Mitose und Amitose haben die gleiche biologische Wertigkeit.

5. Die Regeneration der Muskelfasern ist eine weitgehende, jedoch nur teilweise eine vollkommene.

Schlusszusammenfassung.

Als Ergebnis der obigen Untersuchungen über die Regeneration der quergestreiften Muskelfasern bei den Ichthyopsiden lässt sich folgendes feststellen:

Alle untersuchten Tiere zeigten einen durch Neubildung bedingten Ersatz der von der Verletzung betroffenen Muskelfasern, und zwar ging diese Neubildung aus von Elementen der alten Fasern; die Regeneration ist also bei den Fischen und Amphibien eine isogene, spezifische.

Bei den Fischen und bei den anuren Amphibien wurde bei der Regeneration die Kontinuität der neugebildeten Muskelfasern mit den alten Fasern gewahrt; es wuchsen teils aus der Kontinuität der alten Fasern Fibrillenzüge aus, oder es bildeten sich vorher terminale oder laterale Spaltungsprodukte, und aus diesen gingen die Fibrillenzüge hervor, die in das den Wunddefekt ausfüllende Granulationsgewebe vorwuchsen und so junge Muskelfasern bildeten. Bei den anuren Amphibien erfolgte die Regeneration ebenfalls in der Kontinuität mit den alten Fasern und zwar durch terminale Knospenbildung; diese ging entweder am Ende der alten Faser vor sich, oder die Faser teilte sich durch Längsspaltung in Spaltungsprodukte, und diese wuchsen terminal in Knospen aus.

Bei den Tritonen war der Regenerationsmodus insofern von den anderen Tieren verschieden, als hier die Kontinuität der neugebildeten Elemente mit den alten Fasern nicht gewahrt wurde, sondern die Regeneration diskontinuierlich durch Sarkoplasten vor sich ging, die durch weitere Ausbildung zu syncytialen Bändern sowie aus Zellverwachsungen entstandenen symplasmatischen Bildungen zu Muskelfasern sich umgestalteten.

Im Hinblick auf diese schon an der relativ kleinen vergleichenden Versuchsreihe erhaltenen differenten Ergebnisse der Bildungsweise der neuen Muskelfasern scheint schon jetzt der Schluss gerechtfertigt, dass die in der Literatur vorhandene Differenz der Auffassung der Muskelfaserregeneration als kontinuierlicher — durch Knospenbildung vor sich gehender — oder diskontinuierlicher — durch Sarkoplasten erfolgender — Prozess bedingt ist durch die an verschiedenen Tieren erhobenen Befunde.

In Bezug auf die zeitlichen Verhältnisse der Regeneration waren Unterschiede bei den einzelnen Tieren deutlich. Bei den Fischen setzte die Regeneration spät ein, bei dem Frosch relativ früh, bei den Tritonen, Laubfrosch, Kröte wieder nach Ablauf längerer Zeit. Es konnte gezeigt werden, dass neben individuellen den Tierarten eigentümlichen Momenten hier Trägheit der Resorption und des Wegtransports der Zerfallsprodukte den Beginn der Regeneration verzögerten, denn diese pflegt erst dann einzutreten, wenn die Zerfallsprodukte

weggeschafft sind. Auch in quantitativer Hinsicht waren die Regenerationsverhältnisse verschieden; bei den Fischen war die Regeneration nur eine geringe, funktionell wohl kaum in Betracht kommende, insofern als eine Durchquerung des ganzen Wunddefektes durch neugebildete Muskelfasern nicht zu konstatieren war. Weitgehender war beim Frosch und Laubfrosch die Regeneration, doch nur bei den Tritonen konnte sie als teilweise vollkommene angesprochen werden, indem hier wenigstens am Grunde des gesetzten Wunddefektes ein vollkommener, auch wohl funktionell vollwertiger Ersatz der zerstörten Muskelfasern durch neugebildete Fasern festgestellt werden konnte. Der Kernteilungsmodus bei der Regeneration war bei den Fischen und bei den anuren Amphibien die Amitose, bei den Urodelen die Amitose und Mitose; es scheint mir der Befund der Amitose bei der Bildung der jungen Muskelfasern auch deshalb von allgemeinerem Interesse, als auch sie für die biologische Wertigkeit der Amitose sprechen.

Weitere Untersuchungen über die Regeneration der quergestreiften Muskelfasern bei den Sauropsiden und den Säugetieren sind im Gang und werden bald veröffentlicht werden.

Herrn Professor Dr. Borst, meinem hochverehrten Chef, dem ich die Anregung verdanke, die Frage der Muskelregeneration auf vergleichend pathologisch-anatomischem Wege in Angriff zu nehmen, spreche ich auch an dieser Stelle für das dieser Arbeit entgegengebrachte Interesse sowie seine erteilten Ratschläge meinen tiefgefühlten Dank aus.

Figurenerklärung.

Fig. 1. Fisch (Barbe. 4. Tag nach Verletzung). Teil eines Sarkolemmschlauches, mit Sarkolyten und Leukozyten erfüllt; bei a ein in Degeneration begriffener Muskelkern. b Sarkolemm. Vergr. 500/1.

Fig. 2. Fisch (Schleie. 42 Tage nach Verletzung). Ende eines Restes einer Muskelfaser in Spaltung. Amitotische Kernteilungsbilder; deutliche Längs- und Querstreifung der Teilungsstücke; die Spaltbildungen gehen verschieden weit in die kontraktile Substanz hinein. Vergr. 500/1.

Fig. 3. Fisch (Squalius. 38 Tage nach Verletzung). Kernwucherung im Rest einer Faser; bei a seitliches Spaltungsprodukt; hier ist die Querstreifung in den abgespaltenen Teilen undeutlich. Vergr. 390/1.

Fig. 4. Fisch (Leuciscus. 45 Tage nach Verletzung. Spaltung eines Faserrest. a Spaltungsprodukt mit knopfförmiger homogener Protoplasmaspitze. b Bindegewebszellen.

Fig. 5. Fisch (Leuciscus. 64 Tage nach Verletzung). Auswachsen eines Fibrillenbündels a als junge Faser aus einer noch volle Kontinuität der kontraktilen Substanz zeigenden alten Faser; bei b Abzweigen weiterer Fibrillenzüge in eine andere Ebene; bei c Teilung des Fibrillenbündels in zwei weitere a_1 und a_2; d, von hier an ist ein Teil des Fibrillenzuges nicht gezeichnet; e Ende des Fibrillenzuges im Granulationsgewebe; f weitere aus der Kontinuität der alten Faser entspringende Fibrillenzüge, die nach kurzem Verlauf in andere Ebenen abbiegen. Vergr. 500/1.

Fig. 6. Fisch (Leuciscus. 71 Tage nach Verletzung). a junge Faser, welliger Verlauf der Fibrillen; bei b aufliegender Muskelkern a_1 ältere junge Faser; Fibrillen schon gestreckt. c amitotische Vermehrung der Kerne, zwischen beiden Fasern Granulationsgewebe schon mit reichlicher Interzellularsubstanz. d Kerne von Fibroplasten. Vergr. 500/1.

Fig. 7. Fisch (Leuciscus. 71 Tage nach Verletzung). 2 junge Fasern. Deutliche Quer- und Längsstreifung. a amitotische Kernvermehrung. b Bindegewebszellen lagern sich parallel zur Längsachse der jungen Faser. Sarkolemmbildner? Vergr. 500/1.

Fig. 8. Fisch (Squalius 32 Tage nach Verletzung). Zur Demonstration des Unterschiedes von Muskelkernen m, Bindegewebskernen b, roten Blutkörperchen r. Man beachte die Kernvermehrung innerhalb des Faserendes.

Fig. 9. Frosch (7 Tage nach Verletzung). Faser, die an ihrem Ende durch unregelmässige Einfurchungen in Teilungsprodukte zerlegt ist a erste Anlage einer Muskelknospe in Form einer zirkumskripten Kernanhäufung. b Zellen des Granulationsgewebes, in einer Lakune der Faser anliegend. c Leukozyt.

Fig. 10. Frosch (16 Tage nach Verletzung). Muskelknospe. a homogene protoplasmatische Spitze. b aus amitotischer Kernvermehrung hervorgegangene Kernreihe, zentral innerhalb der protoplasmatischen Markschicht gelegen. c längsfibrillierte Rindenzone. d proximaler, Längsstreifung zeigender Teil der Knospe. Vergr. $^{195}/_{1}$.

Fig. 11. Stück der in Fig. 10 gezeichneten Muskelknospe, Frosch (16 Tage nach Verletzung) bei stärkerer Vergr. $^{500}/_{1}$. a protoplasmatische, kernhaltige Markzone. b längsfibrillierte kontraktile Rindenzone. c Bindegewebszellen, die sich an die Knospen parallel zur Längsachse anlegen; von dem unteren Bindegewebskern sieht man nach oben und unten eine Strecke weit eine feine, scharf begrenzte Faser die Grenzkontur der Knospe darstellen (beginnende Sarkolemmbildung).

Fig. 12. Frosch (23 Tage nach Verletzung). Umgebogenes Ende einer Knospe; Protoplasma noch homogen. Vergr. $^{175}/_{1}$.

Fig. 13. Frosch (23 Tage nach Verletzung). Knospe mit bereits vorgeschrittener Längsfibrillierung, umgebogen. Bei a gablige Teilung des Knospenendes. Vergr. $^{175}/_{1}$.

Fig. 14. Frosch (21 Tage nach Verletzung). Schon weiter fortgebildete Knospe = junge Muskelfaser; die Längsfibrillierung nimmt die ganze junge Faser ein. Bei a beginnende Querstreifung. b Bindegewebszellen, Sarkolemmbildner; c, c_1 abgehobenes Sarkolemm (siehe Text). Vergr. $^{500}/_{1}$.

Fig. 15. Kröte (36 Tage nach Verletzung). Aufspaltung eines Faserendes in eine Anzahl fingerförmiger Spaltungsprodukte. Bei a amitotische Kernvermehrung in der Spitze eines Teilstückes. b Fetttröpfchen. Vergr. $^{390}/_{1}$.

Fig. 16. Hyla (29 Tage nach Verletzung). Anfangsstadium der Knospenbildung; die Knospe erscheint am Ende der Faser als homogener, kernfreier, protoplasmatischer Auswuchs; von Kernvermehrung innerhalb der alten Faser findet sich noch nichts. a Grenze der Querstreifung der alten Faser. b nur Längsfibrillen zeigender Teile der alten Faser. c neugebildete, rein protoplasmatische Knospe. Vergr. $^{390}/_{1}$.

Fig. 17. Hyla (44 Tage nach Verletzung). Es ist ein Teil einer alten Faser mit anhängendem proximalen Teil einer Knospe gezeichnet. a alte Faser mit amitotischer Kernvermehrung; b proximaler, bereits in ganzer Ausdehnung längsfibrillierter Teil der Knospe (die zentral gelegenen Kerne in Wucherung, amitotische Kernvermehrung). Bei c beginnende Querstreifung der Knospe am Übergang der alten Faser in die Knospe. d amitotische Kernvermehrung in einer sich der Knospe parallel anlegenden Bindegewebszelle. Vergr. $^{390}/_{1}$.

Fig. 18. Hyla (44 Tage nach Verletzung). Knospe mit feingranuliertem, eben Andeutung von Längsfibrillierung zeigendem Protoplasma; amitotische Kernvermehrung deutlich; b Kerne von Bindegewebszellen, an deren Pole Fibrillenbündel, die in das Sarkolemm (s) übergehen. Vergr. $^{500}/_{1}$.

Fig. 19. Triton taeniat. (38 Tage nach Verletzung). 2 Sarkoplasten, parallel miteinander verlaufend. Längsfibrillierung eben deutlich, besonders an den Polen, bei a Auffaserung des Polendes. Vergr. $^{500}/_{1}$.

Fig. 20. Triton taeniat. (38 Tage nach Verletzung). Teil einer jungen Muskelfaser, an der die Zusammensetzung aus mehreren miteinander verwachsenden Sarkoplasten noch deutlich ist; deutliche Längsfibrillierung. Vergr. $^{500}/_{1}$.

Fig. 21. Triton taeniat. (38 Tage nach Verletzung). Teil einer jungen Faser mit amitotischer Kernvermehrung. Längs- und Querstreifung deutlich. Sarkolemm noch nicht vorhanden. Vergr. $^{500}/_{1}$.

Literaturverzeichnis.

1. Deiters, Beitrag zur Histologie der quergestreiften Muskeln. Archiv für Anat. u. Physiologie 1861. p. 393.
2. Weismann, Über das Wachsen der quergestreiften Muskeln nach Beobachtungen am Frosch. Zeitschrift für rationelle Medizin. 3. Reihe. Bd. X. 1861.
3. v. Wittich, Königsberger med. Jahrbücher 1861.
4. Fiedler, Virchows Archiv XXX. 1864.
5. Colberg, Deutsche Klinik 1864.
6. Peremeschko, Die Entwickelung der quergestreiften Muskelfasern aus Muskelkernen. Virch. Arch. 1863. p. 116. 27. Bd.
7. Zenker, Über die Veränderungen der willkürlichen Muskeln im Typhus abdominalis. Leipzig 1864.
8. Waldeyer, Die Veränderungen der quergestreiften Muskelfasern beim Abdominaltyphus. Vorl. Mitteilung. Zentralbl. für die med. Wissenschaften 1865. Nr. 7. p. 97.
9. Derselbe, Über die Veränderungen der quergestreiften Muskelfasern bei der Entzündung und beim Typhusprozess, sowie über die Regeneration derselben nach Substanzdefekten. Virchows Arch. XXXIV. H. 4. p. 473. 1865.
10. O. Weber, Über die Neubildung quergestreifter Muskelfasern, insbesondere die regenerative Neubildung derselben nach Verletzungen. Virchows Archiv Bd. 39. H. 1. 1867.
11. C. E. E. Hofmann, Über die Neubildung quergestreifter Muskelfasern insbesondere beim Typhus abdominalis. Virchows Archiv Bd. 40. 1867.
12. Derselbe, Untersuchungen über die pathologisch-anatomische Veränderungen beim Abdominaltyphus. Leipzig 1869.
13. Maslowski, Über die Neubildung und Heilung des quergestreiften Muskelgewebes nach traumatischen Verletzungen. Wien. med. Wochenschrift 1868.
14. Aufrecht, Über die Genese des Bindegewebes, nebst einigen Bemerkungen über die Neubildungen quergestreifter Muskelfasern und die Heilung per primam intentionem. Virchows Archiv 1868. Bd. 44. p. 180.
15. Neumann, Über die von Zenker beschriebenen Veränderungen der willkürlichen Muskeln beim Typhusprozess. Archiv für Heilkunde Bd. 9. 1868.
16. Derselbe, Über den Heilungsprozess nach Muskelverletzungen. Archiv für mikr. Anat. Bd. 4. 1868.
17. Dagott, Über die Regeneration der quergestreiften Muskeln nach Verletzungen. Inaug.-Diss. Königsberg 1869.

18. Janowitsch-Tschainski, Über die entzündlichen Veränderungen der Muskelfasern. Studien aus dem Institut für experimentelle Pathologie in Wien von S. Stöcker. Wien 1870. p. 86.
19. Cramer, Über das Verhalten der quergestreiften Muskelfasern bei traumatischer Entzündung. Inaug.-Diss. Bonn 1870.
20. E. Gussenbauer, Über die Veränderungen des quergestreiften Muskelgewebes bei der traumatischen Entzündung. Archiv f. klin. Chirurgie 1871. Bd. 12.
21. Wagener, Über das Verhalten der Muskeln im Typhus. Archiv f. mikrosk. Anat. Bd. X. 1874.
22. Demarquai, De la régénération des organes et des tissus. Paris 1874. (Muskeln p. 88.)
23. Luedeking, Untersuchungen über die Regeneration der quergestreiften Muskelfasern. Inaug.-Diss. Strassburg 1874.
24. P. Kraske, Experimentelle Untersuchungen über die Regeneration der quergestreiften Muskeln. Habilitationsschrift Halle 1878.
25. Heidelberg, Zur Pathologie der quergestreiften Muskeln. Inaug.-Diss. Leipzig 1878.
26. Erbkam, Beiträge zur Kenntnis der Degeneration und Regeneration von quergestreifter Muskulatur nach Quetschung. Virchow Arch. Bd. 79. 1880.
27. Rachmaninow, Über die Regeneration der quergestreiften Muskelfasern. Inaug.-Diss. Moskau 1881.
28. Sokolow, Über die Regeneration der quergestreiften Muskulatur nach traumatischen Eingriffen. Universitätsnachrichten von Kiew 1881, Okt. p. 147 bis 182.
29. Perroncito, Contribution à la pathologie du tissu musculaire. Arch. ital. de Biol. 1882. T. 1. p. 367.
30. Bremer, Über die Muskelspindeln nebst Bemerkungen über Struktur, Neubildung und Innervation der quergestreiften Muskelfasern. Archiv für mikr. Anat. 1883. 27. Bd.
31. Bergkammer, Beiträge zur Lehre von der Entzündung und Entartung der quergestreiften Muskelfasern. Inaug.-Diss. Strassburg 1884.
32. Fraisse, P., Die Regeneration von Geweben und Organen bei den Wirbeltieren bes. Amphibien und Reptilien. Kassel, Berlin 1885.
33. Tizzoni, Sulla fisiopathologia del tissuto musculare-striato. Communicazione preventiva. Gazetta degli Ospitali Nr. 31. 1885. (Referat von Krause-Virchow-Hirsch, Jahresbericht.)
34. Barfurth, Die Rückbildung des Froschlarvenschwanzes und die sogenannten Sarkoplasten. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 29. p. 35. 1887.
35. Steudel, Zur Kenntnis der Regeneration der quergestreiften Muskulatur. Inaug.-Diss. Tübingen 1887.
36. Leven, Experimentelle Untersuchungen über die Regeneration der quergestreiften Muskelfasern unter besonderer Berücksichtigung der Karyokinese. Inaug.-Diss. Halle 1887.
37. Zaborowski, Experimentelle Untersuchungen über die Regeneration der quergestreiften Muskeln. Inaug.-Diss. Leipzig 1889.
38. M. Askanazy, Zur Regeneration der quergestreiften Muskelfasern. Inaug.-Diss. Königsberg 1890.

39. Lingnau, A., Über die Bedeutung der Muskelkörperchen für die Regeneration nach Verletzungen. Inaug.-Diss. Königsberg 1890.
40. Robert, Über Wiederbildung quergestreifter Muskelfasern. Inaug.-Diss. Kiel 1890.
41. Derselbe, Versuche über die Wiederbildung quergestreifter Muskelfasern. Zieglers Beiträge zur pathol. Anat. etc. Bd. X. 1891.
42. Nauwerck, Über Regeneration quergestreiften Muskelgewebes. Verein für wissenschaftliche Heilkunde zu Königsberg. Sitzung vom 3. II. 1890.
43. Derselbe, Über Muskelregeneration nach Verletzungen. Jena 1890.
44. Magnus, Über Muskeltransplantation. Münchn. med. Wochenschr. 1890. Nr. 30. p. 513.
45. Barfurth, Zur Regeneration der Gewebe. Archiv f. mikrosk. Anatomie 1891. Bd. 37. p. 406.
46. Krösing, Über die Entwickelung und Rückbildung der quergestreiften Muskelfasern. Virch. Archiv 128. Bd. 1892. p. 445.
47. Kirby, Experimentelle Untersuchungen über die Regeneration des quergestreiften Muskelgewebes. Zieglers Beitr. Bd. 11. 1892.
48. Morpurgo, Über die Regeneration des quergestreiften Muskelgewebes bei neugeborenen weissen Ratten. Anat. Anz. XVI. Bd. 1890.
49. Motta-Coco, Über die Regeneration der quergestreiften Muskelfasern. Atti dell' Accad. Givenia de sci. naturale di Catania. S. IV. Vol. IX.
50. Soudakewitsch, Modifications des fibres musculaires dans la trichinose. Annales Pasteur 1892. pl. 13.
51. R. Volkmann, Über die Regeneration des quergestreiften Muskelgewebes beim Menschen und Säugetier. Zieglers Beitr. Bd. XII. 1893. p. 233.
52. Galleoti und Levy, Beitrag zur Kenntnis der Regeneration der quergestreiften Muskelfasern. Ziegl. Beitr. 14. Bd. 1893.
53. E. Ziegler, Über die Reparation verletzter Gewebe. Deutsche med. Wochenschrift 1900. p. 783.
54. S. Saltikow, Über Entzündung der quergestreiften Muskeln. Virchows Archiv 1903. Bd. 171. H. 1. p. 118.
55. Zeliony, Pathologisch-histologische Veränderungen der quergestreiften Muskeln an der Injektionsstelle des Schlangengiftes. Virchows Arch. Bd. 179. H. 1. p. 36. 1905.

Druck der Kgl. Universitätsdruckerei von H. Stürtz in Würzburg.

VERHANDLUNGEN
DER
PHYSIKALISCH-MEDICINISCHEN GESELLSCHAFT
ZU
WÜRZBURG.

N. F. BAND XXXIX. №. 3.

ZUR KENNTNIS DER KOMPLEMENTE.

VON

H. LÜDKE.

WÜRZBURG.
A. STUBER's VERLAG (CURT KABITZSCH).
1908.

Jede Nummer ist als Separatabdruck auch einzeln käuflich.

Zur Kenntnis der Komplemente.

Von

Dr. H. Lüdke,
I. Assistenten der med. Klinik der Universität Würzburg.

Die Immunitätsforschung, die erst nach der Einführung der Serumtherapie in die klinische Medizin praktischen Wert gewann, versuchte nach zwei Richtungen ihr Arbeitsgebiet auszubauen. Während die Bestrebungen, die wichtigen Entdeckungen der bakteriolytischen Immunkörper und der Agglutinine für klinische Zwecke verwertbar zu machen, zu diagnostischen und therapeutischen Erfolgen führten, schuf *Ehrlichs* Seitenkettentheorie die Grundlage, auf der eine auf einem heuristischen Prinzip begründete Weiterarbeit möglich wurde.

Die Immunitätsprozesse, wies *Ehrlich* nach, verlaufen in weitgehender Analogie mit fermentativen Vorgängen stets in der Weise, dass zwei wirksame Gruppen des Moleküls der durch Injektion oder Infektion erzeugten Reaktionsprodukte im Serum in Aktion treten, von denen die eine die Verankerung an die eingeführte Substanz vollzieht, die andere die eigentliche charakteristische Wirkung ausübt. *Ehrlich* lehrte nicht allein, dass dies Prinzip für alle Immunitätsreaktionen in gleicher Weise gilt, einen hauptsächlichen Teil seiner experimentellen Begründung der Seitenkettentheorie nehmen die Versuche ein, die einzelnen komplizierten Phänomene der Immunität auf dies einfache Grundprinzip zurückzuführen.

Die spezifische Wirkungsweise der Immunsubstanzen, die in Hunderten von Nachprüfungen stets von neuem bestätigt gefunden wurde, erleichterte wesentlich das Verständnis für die komplizierten Reaktionsphänomene und führte zu bestimmten Vorstellungen über den Bau der Reaktionskörper.

Ehrlich sieht in den Immunitätsreaktionen nur die Reproduktion gewisser Vorgänge des normalen Stoffwechsels; seine Theorie legt den Hauptnachdruck auf den Sekretionsprozess der Reaktionssubstanzen liefernden Zellen, der durch Infektion oder Immunisation eine latente Protoplasmaqualität in exzessive Wirkungsäusserung setzt.

Überschauen wir die experimentell gewonnenen Tatsachen, die einzelne Erscheinungen des Immunisierungsprozesses mit Stoffwechselvorgängen in Parallele bringen, so werden wir zunächst nur wenig beachtenswertes Material finden. Die spärlichen Versuche in dieser Richtung beschränkten sich darauf, mittelst relativ grober Schädigungen des Organismus die Resistenz desselben zu steigern oder herabzusetzen. So konnten *Canalis* und *Morpurgo* (1) eine Abnahme der Resistenz durch Hungernlassen, *Pernice* und *Alessi* (2) dasselbe durch Wasserentziehung nachweisen, andere Forscher, *Pasteur* und *Joubert* (3), *Lipari* (4), *Gibier*, (5), *Ernst* (6) stellten einen ungünstigen Einfluss der Erhöhung oder Herabsetzung der Temperatur in spezialisierten Versuchen fest, *Charrin* und *Roger* (7) vermochten die gegen Anthrax sehr widerstandsfähigen Ratten durch stärkste Ermüdung infolge Laufenlassens in einer Tretmühle zu schwächen, nach *Lode* (8) wirkte eine an und für sich nicht letale Dosis von Milzbrand auf entfiederte Hühner und geschorene Ratten, die einem heftigen Luftstrom ausgesetzt waren, tödlich. Experimentell wurde ferner eine Herabsetzung der Widerstandskraft durch Darreichung von Giften wie Chloralhydrat, Opium und fortgesetzte Alkoholgaben nachgewiesen.

Ein Vergleich der Bildung der Antikörper mit physiologischen Sekretionsprozessen deckte weiter analoge Beziehungen auf. Der zeitliche Verlauf der Antikörperproduktion vollzieht sich in ähnlichen Kurven, wie solche bei der Drüsentätigkeit des Verdauungstraktes nachgewiesen sind. Vor der ungehemmten Sekretionstätigkeit der Reaktionskörper liefernden Zellbezirke haben wir ein Latenzstadium zu unterscheiden, dem ein rapider Anstieg der Kurve folgt. An diesen Anstieg schliesst sich eine Phase des Gleichgewichtes an, deren Dauer ebenso wie die Intensität des Anstieges von der Art des eingeführten Materials, der Individualität, der Disposition der sezernierenden Zellen abhängt. Auf die Phase des Antikörpergleichgewichts folgt dann der Abfall des Antikörpergehaltes im Serum.

Mit dem Verlust des quantitativ berechenbaren Nachweises der Antikörper im Serum ist aber keineswegs die Bildungsmöglichkeit für die produzierenden Zellen verschwunden. Diese Zellen haben durch den spezifischen Reiz eine bestimmte Direktive erhalten, die sie zunächst

im Übermass, danach in abfallendem Verhältnis sezernieren lässt. Aber die Eigenschaft der Bildungsmöglichkeit bleibt den Zellen latent und löst auf den spezifischen Reiz, wie auf Beeinflussungen nicht spezifischer Natur eine neue Steigerung der Produktion von Reaktionskörpern aus.

Wir sehen in der Antikörperbildung also eine auf einen ungewöhnlichen Reiz erfolgende exzessive, einseitige Zelltätigkeit, die unter Umständen, wenn die Reizwirkung zu intensiv ist, zur Paralysierung der Zellsekretion, Verlust der Fähigkeit Antikörper zu bilden, führen kann.

Neben der Quantität und der Qualität der injizierten Substanzen, die den einen Teil der Reizwirkung ausmachen, ist die Arbeitseinstellung der Zellen von Bedeutung für die Art und Menge ihrer Produkte. Nach der Arbeitsfähigkeit und Arbeitseinstellung der Zellen werden sowohl variable Mengen als auch qualitativ verschieden wirksame Mengen von Antikörpern gebildet.

Der Vorgang der Bindung zwischen Antikörper und Antigen ist nach *Ehrlich* als ein Ausdruck einer chemischen Reaktion anzusehen. Nach *Ehrlichs* Theorie sind die Antikörper Produkte bestimmter Zellen, die eine spezifische Bindung mit chemisch verwandten Substanzen eingehen und dieselben bei Vorhandensein von fermentativen Gruppen zersetzen können. Experimentelle Untersuchungen zeigten, dass eine spezifische Wechselbeziehung zwischen den einzelnen Komponenten einer zur Behandlung dienenden Zellart und den durch diese ausgelösten Reaktionsprodukte anzunehmen ist.

Voraussetzung für eine solche chemische Fesselung zwischen Antigen und Antikörper sind bestimmte Aviditätsverhältnisse, d. h. Bindungsreizverhältnisse zwischen den in Frage kommenden Gruppen, dem haptophoren Element des Antikörpers zum Rezeptor der eingeführten Substanz. Die absolute Bedingung für das Entstehen von Antikörpern ist die Möglichkeit einer Bindung derselben an chemisch verwandte Zellreceptoren.

Die Idee, die Antikörperproduktion in Analogie mit Stoffwechselprozessen zu setzen, liegt auch der Annahme einer Sekretion der Antikörper durch bestimmte Zellen zugrunde. Man suchte in den Blutbildungsstätten den Ort für die Hauptproduktion der Antikörper, andere Autoren sehen an jeder Stelle lebenden Gewebes, der die Möglichkeit einer Bindung gegeben ist, auch die Möglichkeit einer Antikörperbildung, *Metchnikoff* spricht ausschliesslich den Leukozyten die Rolle der produzierenden Zellen zu.

Im Mittelpunkt steht jedenfalls der innerhalb der Zellen sich abspielende spezifische Aktivierungsprozess, der die Menge und Qualität der sezernierten Reaktionsprodukte regelt.

Über die Eigenschaften, Natur, Bindung und Pluralität der Komplemente.

Die Untersuchungen *R. Pfeiffers* über die Wirkungsweise der bakteriolytischen Immunsera waren der Anstoss zur Entdeckung der Komplemente. Das *Pfeiffer*sche Phänomen zeigte zunächst nur die Auflösung der Choleravibrionen in der Bauchhöhle des choleraimmunen Meerschweinchens. Derselbe Versuch gelang, wenn die Bakterien zusammen mit einer geringen Menge Immunserum in die Peritonealhöhle eines normalen Meerschweinchens injiziert wurden. *Metchnikoff* (10) imitierte dann das Tierexperiment, indem er im Reagenzglas dem Immunserum eine kleine Quantität von frischem Peritonealexsudat eines gesunden Meerschweinchens zufügte. Den Vorgang der Bakteriolyse demonstrierte *Bordet* (11) ebenso durch Mischung frisch gewonnenen Immunserums mit den spezifischen Bakterien.

Pfeiffer (4) charakterisierte zuerst das Wesen der Komplementfunktion in der Hypothese, dass in dem Normalserum, das einem inaktivierten Immunserum zugefügt wird, ein „Etwas" in sehr geringen Mengen vorhanden sei, was die Umwandlung in die aktive Form einleite. Die Wirkung dieses aktivierenden Prinzips sei eine fermentartige.

Damit war bereits das Wesen der Komplementfunktion gekennzeichnet, wenn auch einige Punkte dieser Erklärung teils modifiziert, oder schärfer präzisiert, teils widerlegt worden sind.

Ein wesentlicher Fortschritt in den Studien über die zelllösenden Eigenschaften der Sera war in den Untersuchungen *Bordets* (12) zu verzeichnen, der die Gesetze der spezifischen bakteriolytischen Wirkung der Immunsera auf die spezifische Auflösung roter Blutscheiben durch Immunsera übertrug. *Bordet* wies dabei nach, dass ein durch Injektion fremder Blutzellen gewonnenes hämolytisches Immunserum durch Erhitzen auf 55° C seiner hämolytischen Funktion verlustig ging. Das durch Erhitzen inaktivierte Serum erhielt seine hämolytische Wirkung wieder durch Zusatz einer gewissen Menge normalen Meerschweinchenserums oder normalen Kaninchenserums.

Diese Versuche *Bordets* gaben *Ehrlich* und *Morgenroth* (13) Gelegenheit, in einer Reihe von Arbeiten über die Hämolysine die Natur

der Komplemente, d. h. der aktivierenden Substanzen im Normalserum, eingehend zu studieren.

Für die ursprüngliche, von *Buchner* (14) herrührende Bezeichnung „Alexin" wählte *Ehrlich* den besser charakterisierenden Ausdruck Komplement. Auch die Bezeichnungen Addiment, Cytase für Komplement sind mehr und mehr ungebräuchlich geworden.

Ausser im tierischen Normalserum wurden Komplemente auch in Körperflüssigkeiten wie in Transsudaten und Exsudaten, in Lumbalflüssigkeiten nachgewiesen. Während aber in demselben Serum der Komplementvorrat im allgemeinen keinem irgendwie erheblichen Wechsel unterworfen ist, schwankt nach meinen (15) Untersuchungen der Komplementgehalt der pathologischen Körperflüssigkeiten in ziemlich weiten Grenzen. Unter pathologischen Verhältnissen, wo Resorption, Dissimilation und Ausscheidung grösseren Schwankungen unterworfen sind, muss auch die Zusammensetzung der Körperflüssigkeiten an biologischen Serumbestandteilen einem beständigen Wechsel unterliegen. So war der Komplementgehalt in pleuritischen Exsudaten variabel. In der Mehrzahl der Fälle war die komplementäre Eigenschaft dieser Körperflüssigkeiten stärker ausgeprägt wie die des entsprechenden Blutserums. Sehr schwache aktivierende Fähigkeit kam normalen Lumbalflüssigkeiten zu.

Eine ausgesprochene komplementäre Wirkung differenter Zellextrakte wurde dagegen bisher nicht beobachtet. Dass jedoch auch eine intrazelluläre Komplementwirkung neben den frei im Serum vorkommenden Komplementen stattfinden kann, lehrten Untersuchungen von *P. Kyes* (16), der in aufgelösten roten Blutkörperchen aktivierende Substanzen für den Kobragiftamboceptor entdeckte.

Von den Eigenschaften der Komplemente wurde ihre Thermolabilität zunächst erkannt. *Bordet*, *Ehrlich* und *Morgenroth* gelangten zu der Annahme einer Thermolabilität der Komplemente, da sie bei Erwärmung eines frischen komplementhaltigen und hämolytisch wirksamen Serums auf 56° C einen Verlust der hämolytischen Wirkung konstatierten, die aber auf Zusatz frischen, normalen Serums wieder eintrat. Der Verlust der aktivierenden Fähigkeit wurde bei den meisten normalen Tierseris um eine Temperatur von 55—60° C beobachtet. Die Inaktivierungstemperatur des Ziegenserums wurde von *Manwaring* (17) genauer untersucht. Normales Ziegenserum verliert nach *Manwaring* bei einer 2 Minuten dauernden Erhitzung auf 61° C vollständig seine reaktivierende Fähigkeit, dasselbe tritt nach Erhitzung auf 59° C in 4 Minuten ein, in 8 Minuten

bei 57° C, in 12 Minuten bei Erwärmen auf 55° C, bei 53° C in 14 Minuten, in 35 Minuten bei 51° C, während bei Erhitzung auf 49° C die vollkommene Inaktivierung des Komplements in 60 Minuten nicht ganz erreicht wird.

Über ein thermostabiles Komplement im Ziegenserum, das beim Erwärmen auf 56° C erhalten blieb, berichteten schon *Ehrlich* und *Morgenroth*. Eine hohe Thermolabilität der Komplemente wies *Noguchi* (18) bei einigen Kaltblütern nach, deren Serum schon nach dem Erwärmen auf Temperaturen von 45—50° C die aktivierende Fähigkeit verlor.

Sehr resistent erwiesen sich nach meinen (19) Untersuchungen die Komplemente gegenüber sehr tiefen Temperaturen. Die bisherigen Untersuchungen beschränkten sich auf den Nachweis, dass bei Temperaturen von 0° C und darunter die Wirkungskraft der Komplemente gehemmt wird, während der Bindungsvorgang bestehen bleibt.

Nach Untersuchungen von *Pozersky* (20) soll eine Temperatur von —190° C die Enzyme nicht dauernd schädigen. Agglutininhaltiges und immunkörperhaltiges Serum büssten im allgemeinen nach kürzerem Verweilen in flüssiger Luft nach meinen Befunden ihre agglutinierende und hämolytische Fähigkeit nicht ein. Komplementhaltiges Kaninchenserum, 1/4 Stunde lang in flüssiger Luft gehalten, wurde durch diese Temperaturen so gut wie nicht beeinflusst.

Die Eigenschaft der Thermolabilität kommt allein der fermentativ wirksamen Gruppe des Komplements zu, da nach Verlust dieser Gruppe der Bindungsteil, die haptophore Gruppe, zurückbleibt, die zur Auslösung von Antikomplement nach Injektion des inaktivierten normalen Serums Anlass gibt.

In ihrer thermolabilen Qualität ähneln die Komplemente der Mehrzahl der gelösten Enzyme. Bei 0° C ist die Wirkung der gelösten Enzyme sehr gering; die fermentative Eigenschaft der Komplemente tritt bei dieser Temperatur gar nicht in Erscheinung. Im allgemeinen liegt die Tötungstemperatur für Komplemente niedriger (zwischen 55—60° C) wie die der meisten gelösten Enzyme, die in wässeriger Lösung bei ca. 70° C zerstört werden.

Thermostabiles Komplement wird durch Eintrocknen frisch entnommenen Serums im Exsikkator erhalten. In einer Reihe von eingetrockneten Serumproben von Kaninchen und Meerschweinchen gelang es mir, die Komplemente in Pulverform in ungeschwächter Wirkungskraft für Wochen bis zu einem Vierteljahr aufzubewahren. Nach der Beendung meiner Versuche ist von *Fried-*

berger (21) in einer Arbeit über die Haltbarmachung der Komplemente die gleiche Tatsache konstatiert worden. Nach *Friedberger* vertragen solche getrocknete Sera eine 14stündige Erwärmung auf 60° C, so dass danach eine Abnahme des Titrewertes nur auf etwa die Hälfte stattfindet. In Analogie hiermit stehen die Beobachtungen, die mit echten Fermenten gemacht wurden.

Friedberger gelang ferner der Nachweis, dass durch Kochsalzzusatz ebenfalls eine Konservierung der Komplemente (im Meerschweinchenserum) zu erzielen war. Entweder werden nach *Friedberger* die Komplemente in eine stabilere Modifikation durch den Kochsalzzusatz übergeführt oder komplementvernichtende Substanzen des Normalserums an ihrer Wirkung gehindert.

Das Optimum der Komplementwirkung liegt, wie unsere Versuche lehrten, etwa zwischen 30—40° C; höhere Temperaturen verlangsamen die Wirkung ebenso wie niedrige Temperaturen zwischen 0—8° C; unterhalb dieser Temperaturen tritt die Auflösung von Blutzellen bei genügendem Komplementzusatz in den meisten Fällen nicht ein; die Avidität der Komplemente ist gesunken.

Die Komplementwirkung unter anaëroben Bedingungen bleibt unverändert. *Simnitzky* (22) entfernte den Sauerstoff durch alkalische Pyrogalluslösung und leitete durch die mit Immunkörper und Komplement versehene Blutmischung 2—3 Stunden lang CO_2 und H, danach war die Komplementwirkung unverändert.

Die Einwirkung von Sonnenlicht zerstört die Komplemente schnell. Ihre Haltbarkeit ist daher eine sehr begrenzte, wofern sie nicht in getrocknetem Zustand aufbewahrt werden. Bei Temperaturen von 30—40° C etwa 6—12 Stunden aufbewahrt, zeigt ein komplementreiches Kaninchen- oder Meerschweinchenserum öfters bereits eine erheblichere Abschwächung seiner Wirkungsfähigkeit. Bei tiefen Temperaturen, zwischen 0—10° C, erhält sich die Wirksamkeit in vielen Fällen 2—4 Tage, auch pflegt dann schon bisweilen eine Abschwächung eingetreten zu sein. Allerdings sind mannigfache Differenzen sowohl in den komplementhaltigen Seris unterschiedlicher Tiere wie selbst der gleichen Tierart zu verzeichnen. Am ehesten scheint sich bezüglich der Haltbarkeit der Komplemente nach den Erfahrungen *Morgenroths* (23), dem ich darin völlig beipflichte, das Einfrierenlassen komplementhaltigen Serums in Kältemischungen zu bewähren.

Durch die Belichtung mit Eosin werden die Komplemente nach *Lichtwitz* (24) zerstört, während die Ambozeptoren intakt bleiben.

Über die Wirkung von Säuren und Alkalien auf die Komplemente ist nur bekannt, dass diese in stärkeren Konzentrationen die Komplemente zerstören. Ebensowenig ist über die Einwirkung von Neutralsalzen auf komplementhaltige Flüssigkeiten bekannt. Dialysierte ich frisches komplementhaltiges Serum, so war auch abgesehen von der geringgradigen Verdünnung des Serums durch Eindringen von Wasser in den Dialysierschlauch eine erhebliche Herabsetzung der Komplementwirkung eingetreten.

Mannigfach sind die Beziehungen, die von den Antikörpern und auch den Komplementen des normalen Serums zu den echten Fermenten führen. Die Aktivierung, die die Profermente durch verdünnte Säuren erfahren, könnte etwa der Kompletierung der Amboceptoren gleichgesetzt werden. Dabei entspräche das zymoplastische Agens dem Komplement. Eine echte Fermentaktivierung kennen wir in der das an sich unwirksame Trypsin aktivierenden Enterokinase. Speziell von französischen Autoren (*Metchnikoff*) wurde die Komplementwirkung vielfach mit der Wirksamkeit der Fermente verglichen oder gar der Fermentwirkung gleichgestellt, ohne dass Beweise für diese Analogieschlüsse beigebracht wurden.

Es ist bisher nicht gelungen, die Komplementwirkung mit der Wirksamkeit echter Fermente vollkommen zu identifizieren, wenn auch zugegeben werden muss, dass zwischen Ferment- und Komplementwirkung viele Ähnlichkeiten bestehen. Der Aufbrauch des Komplements bei der Hämolyse zeigt deutlich, dass die Komplementwirkung in diesem Fall nicht der einer echten Fermentwirkung entspricht. Neuere Untersuchungen *Landsteiners* (25) und seiner Mitarbeiter deuten nun darauf hin, dass die Komplemente den Lipoiden nahestehen, vielleicht Lipoid-Eiweissverbindungen sind. Eine Reihe von Versuchen spricht bereits für diese Annahme, doch steht die Mannigfaltigkeit der Komplemente des Serum und ihrer Wirkungen einer ausreichend gestützten Erklärung ihrer Konstitution noch entgegen.

Neben der zymotoxischen Gruppe unterscheidet man am Komplement die haptophore Gruppe, die die Bindung an die komplementophile Gruppe des Immunkörpers besorgt. In exakt ausgeführten Bindungsversuchen liess sich feststellen, dass zwischen den Zellen, die zur Immunisierung verwandt waren, und einem komplementreichen Serum keine Bindungsmöglichkeit besteht, dass die vollkommene Reaktion, die Schädigung der Zelle, erst bei gleichzeitiger Einwirkung von Immunkörper und Komplement oder nach Behandlung

der Zellen mit inaktivem, immunkörperhaltigem Serum und nachträglichem Zusatz normalen, komplementreichen Serum eintritt.

Eine vollständige Trennung zwischen Komplement und Immunkörper lässt sich ausserdem durch den Kältetrennungsversuch vornehmen, indem bei 0—3° C nur eine Bindung des Immunkörpers erfolgt, während das Komplement in der Suspensionsflüssigkeit frei zurückbleibt.

Die Bindung des Komplements erfolgt nicht nur mit den komplementophilen Gruppen von Ambozeptoren, auch in gelösten und intakten Zellen differenter Art sind nach *v. Dungerns* (26), *Hokes* (27) und *Wildes* (28) Untersuchungen komplementophile Gruppen vorhanden, die zur Bindung zugesetzten Komplements führen können. Nach *v. Dungern* kann die Affinität der Zellen zum Komplement grösser sein als diejenige zu einem Immunkörper, der gegen andere Zellen der gleichen Tierart gerichtet ist. Wurden Flimmerepithelzellen aus der Trachea vom Rind dem Immunserum von Kaninchen zugesetzt, die mit Rinderblut vorbehandelt waren, so wurde bei geeigneter Versuchsanordnung der Immunkörper nur partiell, das Komplement vollkommen aus dem Serum genommen. *v. Dungern* schliesst daraus, dass in der Zelle komplementophile Gruppen vorhanden sind.

Die Angaben *v. Dungerns* wurden von *Wilde* bestätigt, der Komplementbindung auch durch Aleuronat nachweisen konnte. Ebenso konstatierte *Hoke* Komplementbindung durch Organzellen und Leukozyten. Übereinstimmend mit diesen Befunden war schon früher von *Meltzer* (29) beobachtet worden, dass frisches normales Rinderserum nach dreistündigem Verweilen in der Peritonealhöhle von Kaninchen seine hämolytischen Wirksamkeit sehr beträchtlich einbüsste. Der Verlust der hämolytische Kraft beruhte hier ebenfalls auf einer Komplementbindung durch Zellen.

Die Erscheinung, dass die Körperzellen bei gesteigerter Avidität dem Serum Komplement entziehen können, gibt nach *v. Dungern* eine gute Erklärung für die Befunde ab, die eine nur geringe Wirksamkeit der Immunsera im anders gearteten Organismus konstatierten. Werden solche Immunsera frisch eingeführt, so kann im Körper des fremden Tieres das Komplement durch dessen Zellen leicht absorbiert werden.

Über die quantitativen Beziehungen zwischen der zur Hämolyse notwendigen Menge von Amboceptor und Komplement stellte *v. Dungern* zuerst genauere Untersuchungen an. *v. Dungern* wies nach, dass in Immunseris Amboceptor und Komplement sich nicht in äquivalenten Verhältnissen vorfinden, sondern quan-

titativ voneinander unabhängig sein können. Von *Morgenroth* und *Sachs* (30) wurde dieselbe Frage einer exakten quantitativen Analyse unterzogen und festgestellt, dass bei Gegenwart grösserer Amboceptormengen zur Hämolyse kleinere Komplementdosen genügen. Zur Erklärung der Erscheinung, dass bei Steigerung der Amboceptormenge der Komplementbedarf bald mehr oder weniger sinkt, bald gleich bleibt, zogen *Morgenroth* und *Sachs* drei Möglichkeiten in Erwägung: 1. die an den Blutkörperchen befindlichen Receptoren, 2. die Aviditätsverhältnisse, 3. die Vielheit der Amboceptoren. Bei sorgfältiger Berücksichtigung dieser drei Faktoren in jedem Einzelfall gelang es, die gegenseitigen Verhältnisse von Amboceptormenge und Komplementbedarf in ungezwungener Weise zu erklären.

Die Bindung zwischen der komplementophilen Gruppe des Amboceptors und der haptophoren Gruppe des Komplements erfolgt unter bestimmten Aviditätsverhältnissen, die für die Reaktionsfähigkeit der Amboceptoren von Bedeutung sind. *Ehrlich* und *Morgenroth* (31) nahmen so an, dass die haptophore Gruppe des Komplements bei der Umwandlung in Komplementoid eine Verminderung ihrer Affinität erfährt. In anderen Fällen führten experimentelle Beobachtungen zu der Annahme, dass ein Amboceptor, der an sich unbefähigt ist, sich mit der Zelle zu verbinden, durch die Verankerung des Komplements eine Erhöhung seiner Affinität erfährt und dadurch erst reaktionsfähig wird.

Seiner schematischen Struktur nach besitzt das Komplement also eine dem Toxin analoge Konstitution: eine toxophore und eine haptophore Gruppe, die sich mit dem komplementophilen Haftglied des Immunkörpers verbindet. Diese räumlich vorstellbaren Substrate entsprechen den beiden Phasen der Komplementwirkung, dem Vorgang der Bindung und dem fermentartigen Zersetzungsprozess durch die funktionelle Gruppe. Durch die Annahme einer haptophoren Gruppe der Komplemente, die in die komplementophile Receptorgruppe des Immunkörpers eingreift, treten Zwischenkörper und Komplement in das Verhältnis einer streng spezifischen Verwandtschaft im Gegensatz zu der von *Ehrlich* erfolgreich bekämpften Vorstellung *Bordets* (32), dass der Immunkörper die roten Blutscheiben nur sensibilisiere und erst nach der Sensibilisierung die Komplementwirkung zulasse. *Bordets* Vorstellung widerspricht der von *Ehrlich* vertretenen chemischen Anschauung des Bindungsvorganges. Wollte man die *Bordet*sche Idee, sagt *Ehrlich*, wirklich mit der chemischen Auffassung der Dinge verträglich machen,

so müsste man annehmen, dass das Wesen der Sensibilisierung darin besteht, dass in dem Protoplasma der roten Blutkörperchen unter dem Einfluss des Sensibilisators eine ganze Reihe von Gruppen neu auftaucht, die verschiedene Komplemente zu binden vermögen. *Bordet* gelangte selbst zu einem unlösbaren Widerspruch, indem er einerseits eine direkte Wirkung der Komplemente auf die roten Blutkörperchen annahm, andererseits aber gezwungen war zuzugeben, dass zwischen Zwischenkörper und Komplement gewisse Beziehungen beständen.

Die eine Phase der Komplementwirkung, die Bindung, findet ihr materiell vorstellbares Substrat in der stereochemischen Konfiguration des Komplementmoleküls als haptophores Element ausgeprägt, während der katalytische Zersetzungsvorgang, der durch die zymotoxische Gruppe ausgelöste Endprozess, nur die jeweilige Qualität der Reaktion ausmacht.

Die Spezifität der Komplementwirkung ist beendet, sobald das spezifische haptophore Element mit dem anzugreifenden Molekül verbunden ist, es tritt dann lediglich die funktionelle Eigenschaft in Kraft, die den Prozess dem Experimentator erst zu Gesicht bringt.

Die Erwärmung normalen, frisch gewonnenen Serums, die Anwendung chemischer Agentien, gewisse physikalische Beeinflussungen verändern die Wirksamkeit des Komplements. Entsprechend der Umwandlung des Toxins in Toxoid, entstehen so Komplementoide.

Eine weitere Analogie zwischen Toxin und Komplement liegt in der Möglichkeit, durch Injektion von komplementhaltigem Serum Antikomplement — entsprechend der Antitoxinproduktion — zu erhalten. Die so entstandenen Antikomplemente besitzen eine spezifische Wirksamkeit gegenüber den zur Vorbehandlung verwandten Komplementen des injizierten Serums. Wie die Toxoide relativ ungiftige Substanzen sind, die jedoch noch zur Antitoxinbildung anregen, sind die Komplementoide, denen die zymotoxische Gruppe fehlt, ebenso imstande, Antikomplemente zu erzeugen, da nach dem Inaktivieren die haptophore Gruppe, die allein die Antikörperbildung auslöst, erhalten bleibt.

Durch die Umwandlung in Komplementoid wird die Aktivierung des Immunkörpers in der Weise beeinflusst, dass die haptophore Gruppe des Komplements eine Verminderung ihrer Affinität erfährt, was von *Myers* (33) auch für die Toxoide des Kobragiftes nachgewiesen wurde.

Wir haben schliesslich noch die Versuche zu erwähnen, die den

Mechanismus der Blutlösung durch Immunkörper und Komplement mittelst chemisch darstellbarer Substanzen imitierten.

In den Untersuchungen von *Kyes* über die Hämolyse durch Cobragift sollte der Nachweis erbracht werden, dass statt der Serumkomplemente eine chemisch darstellbare Substanz, das Lecithin, die Rolle des Aktivators übernehmen kann.

Die Annahme *Landsteiners*, dass die Komplemente in naher Beziehung zu den Lipoiden stehen, würde danach durch die Untersuchungen von *Kyes* über die komplementähnliche Funktion des Lecithins gestützt.

Preston Kyes nud *Sachs* (35) benutzten zu ihren Versuchen über die Aktivierung von tierischen Giften durch Komplemente das Cobragift, das nach *Flexner* und *Noguchi* (36) Amboceptorencharakter besitzen soll. *Kyes* konnte nun zeigen, dass das Cobragift durch gewisse aktive Sera, durch die Lecithin, wie durch die in den roten Blutscheiben befindlichen Endokomplemente aktiviert wird. Im Vordergrund der zunächst interessierenden Fragen stand die experimentelle Beweisführung einer Identität des Lecithins mit dem Serumkomplement. *Kyes* und *Sachs* teilten eine grössere Reihe von mit Cobragift unternommenen Versuchen mit, aus denen hervorgeht, dass die Differenz zwischen Serumkomplement und Lecithin absolut sicher steht. Immerhin bestanden zwischen der Cobragift kompletierenden Eigenschaft des Serums und den übrigen Komplementfunktionen der Sera solche Übereinstimmungen, dass die kompletierende Qualität der Sera wie die des Lecithins als gleichwertige Faktoren nach *Kyes* hinzustellen waren.

Während Lecithin eine schnelle, bei grösseren Mengen von Cobragift fast momentan eintretende Lösung bewirkt, wird bei der Kompletierung durch Serum eine mehr oder weniger langwährende Inkubationszeit beobachtet. Die Hämolyse durch Cobragift-Serum bedarf einer grösseren Wärmezufuhr, während die Lösung durch Cobragift-Lecithin auch bei 0° C eintritt. Ferner büsste das mit Papainlösung versetzte Serum seine kompletierende Fähigkeit fast vollkommen ein im Gegensatz zur unverminderten kompletierenden Eigenschaft der mit Papain versetzten Lecithinlösung. Gleiche Resultate wurden durch Digerieren mit Salzsäure und Natronlauge erhalten. Diese Experimente mussten *Kyes* zu dem Schluss führen, dass zwischen Serumkomplement und Lecithin durchgreifende Differenzen bestehen. *Kyes* konstatierte weiter, dass die aktivierende Substanz für das Cobragift

koktostabil ist. Nach *Kyes* verbinden sich Cobraamboceptor und Lecithin zu dem Lecithid des Cobragiftes.

Auch die Versuche mittelst eines Überschusses von Amboceptoren eine Ablenkung des Lecithins zu erhalten, glückten.

Als besonders wichtig für die Lecithinversuche erwies sich der Nachweis von freiem, disponiblem Lecithin in der zur Verwendung kommenden Serumart. Während so frisches Ochsenserum, das genügend Lecithin enthält, keine Spur von Aktivierung für Ziegenblut auslöst, vermag das auf 100° C erhitzte Ochsenserum im Verein mit Cobragift Hämolyse zu bewirken, da die die Lösung hemmenden Substanzen nach der Erhitzung ihre Wirkungkraft so gut wie vollständig eingebüsst haben. In anderen frischen Seris wieder gelang es, bei genügend freiem, d. h. aktionsfähigem Lecithingehalt, sofort Lösung herbeizuführen.

Als Träger der als Aktivatoren dienenden Substanzen wurden die Stromata der roten Blutscheiben entdeckt. Die Bindung des Lecithins in den Stromata ist in einzelnen Fällen (Ziegenblut) so fest, dass die Avidität des Cobragifts nicht ausreicht, um die beiden Komponenten zu trennen, eine Aktivierung des Ziegenbluts bleibt daher aus. Alle Lecithinwirkungen tierischer Säfte beziehen sich daher auf das dispositionsfreie Lecithin[1]).

Noguchi (37) führte später noch den Nachweis, dass statt des Lecithins auch andere fettartige Substanzen, z. B. Triolein zur Aktivierung des Cobragiftes verwertbar wären.

Nachdem die Ursache der hämolytischen Wirkungsweise normaler Sera und der Immunsera in dem Vorkommen eines thermolabilen Komplements und des wärmebeständigen Zwischenkörpers gefunden war, stellten *Ehrlich* und *Morgenroth* fest, dass zwischen den im normalen Serum vorhandenen Reaktionskörpern und den künstlich erzeugten keine qualitativen, sondern nur quantitative Differenzen bestehen. Neuere Untersuchungen bestätigen im wesentlichen die Forschungsergebnisse *Ehrlichs* und *Morgenroths*, wenn auch gewisse qualitative Differenzen, die die Wirkungsart und den Wirkungsgrad der funktionellen Gruppen betrafen, zugegeben werden mussten. Ein weiterer Fortschritt war die Entdeckung der Pluralität der Komplemente. Die Annahme einer Vielheit der Serumkomplemente

[1]) Anmerkung bei der Korrektur: Nach eben erschienenen Untersuchungen von *v. Dungern* wurde aus Ovolecithinpräparaten auch ohne Cobragift eine hämolytische Substanz erhalten. Das Lecithinhämolysin löst nach *v. Dungern* nicht nur rote Blutscheiben, sondern auch Leukozyten und Epithelzellen.

erschien bereits durch den Nachweis der grossen Zahl der differentesten Haptine im Serum glaubhaft. Am ehesten erklärbar war die Entstehung einer Reihe von spezifisch wirksamen Amboceptoren, die in ihren cytophilen und komplementophilen Gruppen Variationen aufwiesen. Die biologischen Affinitätsverhältnisse zwischen den Zellen nachstehender Tierarten bewirken, dass durch die Immunisierung mit einer Blutart differente Amboceptoren entstehen, die nicht nur auf die zur Vorbehandlung verwandte Blutsorte passend eingestellt sind, sondern auch auf die Blutkörperchen verwandter Arten einzuwirken vermögen.

Der Nachweis der Pluralität der Komplemente wurde mit zahlreichen Tierseris erbracht. Das Pferdeserum bietet so eine besonders reiche Quelle der verschiedensten Komplemente, die eine grosse Zahl von Zwischenkörpern verschiedenen Ursprungs reaktivieren. *Ehrlich* und *Morgenroth* reaktivierten mit Pferdeserum als Komplement folgende Kombinationen von Blut und Zwischenkörper: Kaninchenblut und Ziegenserum inaktiv; Kaninchenblut und Hundeserum inaktiv; Meerschweinchenblut und Ziegenserum inaktiv; Hammelblut und Hundeserum inaktiv; Hammelblut und Serum von mit Hammelblut behandelten Ziegen inaktiv.

Gegen die Annahme einer Pluralität der Komplemente wandte sich *Bordet*. *Bordet* fand, dass Blutkörperchen oder Bakterien, mit dem für sie spezifischen inaktiven Immunserum versetzt, ein normales aktives Serum aller seiner Komplementwirkungen zu berauben imstande waren. Zu diesem Versuch sensibilisierte *Bordet* Blutkörperchen mit entsprechenden Amboceptoren und setzte sie dann der Wirkung eines frisch gewonnenen normalen Serums aus. Wartete er nun den Eintritt der Hämolyse ab und fügte dann andersartige sensibilisierte Zellen, Blutkörperchen oder Bakterien, hinzu, so blieben diese völlig unverändert, obwohl das als Komplement gebrauchte Serum in aktivem Zustand befähigt war, auch diese zu zerstören. *Ehrlich* und *Sachs* (39) traten aber auf zahlreiche exakte Experimente gestützt, der *Bordet*schen Auffassung von der Einheitlichkeit des Komplements entgegen. Ihre Auffassung von einer Pluralität der Komplemente suchten sie durch Experimente zu beweisen, in denen es gelang, durch Beeinflussungen chemischer, physikalischer oder thermischer Art einen Teil der Komplemente im Normalserum zu vernichten, während andere Komplementtypen noch in ungeschwächter Wirkungskraft nachzuweisen waren. Im normalen Ziegenserum fanden sie durch Verdauung mit Papain, Erwärmen auf 50° C, durch Bindung

an einzelne Blutkörperchenarten und partielle Zerstörung durch Sodalösungen vier differente Komplementtypen. Ebenso konstatierte *Wendelstadt* (40) verschiedene Komplemente im Ziegenserum, die er durch vorsichtiges Erhitzen, wie durch abgestufte Säureeinwirkung voneinander trennen konnte. *Ehrlich* und *Sachs* wiesen auch im Kaninchenserum zwei unterschiedliche Komplemente nach, indem bei Kaninchen nach intravenöser Injektion von Ziegenblut der Komplementgehalt für Ziegenblut verschwunden, derjenige für den Immunkörper des Ochsenblutes dagegen erhalten war. Endlich gelang es beiden Autoren, im Hunde- und Meerschweinchenserum durch Ausschaltung einzelner Komplementtypen bei vorsichtigem Erhitzen eine Mehrheit von Komplementen experimentell nachzuweisen.

Wir haben in Anlehnung an die Versuche *Ehrlichs*, durch Erwärmung und Filtration einzelne Komplemente voneinander zu differenzieren, im normalen menschlichen Serum und im Hühnerserum unterschiedliche Komplemente gefunden. Durch den Filtrationsversuch konnte *Ehrlich* den Nachweis zweier Komplemente im normalen Pferdeserum erbringen; auch *Neisser* und *Döring* (41) erwähnten kurz, dass es ihnen gelungen sei, durch Filtration die Komplemente für Meerschweinchenblut und Kaninchenblut voneinander zu trennen.

In unseren Versuchen, in denen das völlig klare, frisch abgesetzte Menschenserum durch ungebrauchte Pukallfilter gesogen wurde, gelang es noch, differente Komplemente für Hammel- und Schweineblut zu unterscheiden. Nach der Filtration des Menschenserums war die komplementäre Fähigkeit für Kaninchenblut verschwunden, während Meerschweinchenblut noch in der gleichen Stärke wie vor dem Filtrieren aktiviert wurde. Ebenso blieb nach der Filtration die Komplementwirkung auf Schweineblut ganz aus, während Hammelblut nach wie vor prompt komplettiert wurde. Als Kontrolle wurde immunkörperhaltiges Serum zum Filtrat hinzugesetzt, das jedoch ohne Wirkung blieb, während komplementhaltiges Serum, frisch hinzugesetzt, vollkommene Lösung hervorrief. Auch gelang es mir, durch vorsichtiges Erwärmen auf 40° C die Komplemente für Kaninchenblut wie Meerschweinchenblut von denen für Hammelblut und Schweineblut zu trennen.

Durch Filtration oder Erwärmen von Hühnerserum wurden ebenfalls häufiger zwei differente Komplemente für Schweine- und Kaninchenblut nachgewiesen, indem nach dem Filtrieren die Lösungsfähigkeit für Kaninchenblut gewöhnlich erhalten blieb, die für Schweineblut verloren ging.

Diese Experimente ergaben also als Resultat eine Vielheit der Komplemente, die durch Trennung der einzelnen Komplementtypen mittelst Erwärmung oder Filtration nachgewiesen werden konnte. Der Komplementcharakter des Serums wird durch vorsichtige Anwendung chemischer Agentien und mässiger Temperaturgrade nicht vollkommen zerstört, da einzelne resistente Komplemente ihre Wirksamkeit bewahren.

Die *Buchner-Bordet*sche Annahme von der Einheitlichkeit des Alexins wurde schliesslich auch von *Metchnikoff* aufgegeben. *Metchnikoff* (42) nimmt an, dass von den Mikrophagen und Makrophagen zwei verschiedene Komplemente gebildet werden, die Mikrozytase, die die bakteriziden Wirkungen veranlasst und die Makrozytase, die die Trägerin der die tierischen Zellen zerstörenden Funktion ist.

Der Vielheit der Komplemente im Serum entspricht eine Vielheit der Amboceptoren sowohl im Normal- wie im Immunserum. Die Bindung der einzelnen Komplemente erfolgt durch Besetzung der komplementophilen Gruppen des Amboceptors, der neben der zytophilen Gruppe eine Reihe dieser komplementophilen Bindungselemente enthalten kann. Je nach der vollkommenen oder teilweisen Besetzung der komplementbindenden Gruppen variiert der Fällungs- oder Lösungsprozess an den affizierten Zellen, ebenso wie nach der Einwirkung qualitativ verschieden ausgeprägter Komplementtypen.

Unter den einzelnen differenten Komplementen erscheint jedoch ein dominantes Komplement für die Einzelwirkung in jedem Fall erforderlich. Bei der Einwirkung schwach wirksamer Komplemente oder der Okkupation einer oder weniger komplementophiler Gruppen entsteht nur eine geringfügige Fällung oder Lösung, eine geringe anatomische Läsion der Zellen, die je nach der Intensität der Wirkungsweise und der Vielheit der Komplemente zur vollständigen Zerstörung und Auflösung führt.

Bei dieser Vielheit der Komplemente im Serum muss jedoch betont werden, dass gewisse Tierspezies in der Mehrzahl ihrer Komplemente übereinstimmen. Unmittelbar aus der Annahme der Pluralität der Komplemente lassen sich die Befunde erklären, die eine Identität der Komplemente bei differenten Tieren ergeben haben. Wir erinnern daran, dass manche Serumarten sich besonders zur Aktivierung einzelner Immunkörper eignen, so speziell Pferdeserum. In solchen Seris finden sich identische Partialkomplemente vor, die infolge des gleichen

Baues ihrer haptophoren Gruppen mit dem jeweiligen Immunkörper eine Bindung einzugehen vermögen.

Für die praktischen Zwecke der Immunisierungstechnik ist von Bedeutung, dass nicht in jedem Serum ein für jeden beliebigen Amboceptor passendes Komplement zu finden ist. So vermag ein bakterizides Immunserum nur bei Zusatz von geeignetem Komplement zu wirken. Ein wirksames bakterizides Immunserum darf daher nur von Tieren gewonnen werden, deren Komplemente im wesentlichen mit den im menschlichen Serum enthaltenen Komplementen übereinstimmen. Als erstes in die Serumtherapie eingeführtes Serum, das diese Bedingung erfüllt, erwähnen wir das von *Shiga* (43) hergestellte bakterizide Dysenterieserum. Dies von Pferden erhaltene Immunserum findet sein passendes Komplement im Menschenserum und erfüllt somit die Anforderung, die an ein wirkungskräftiges Immunserum gestellt werden muss.

Über Schwankungen im Komplementgehalt.

Die Schwankungen im Komplementgehalt bei Tieren nach Injektion artfremden Blutes behandelt eine vorzügliche Darstellung von *H. Sachs* (44) über die Vorgänge im Organismus bei der Transfusion. Im ersten Abschnitt seiner Ausführungen konstatiert *Sachs* zunächst eine schnell erfolgende Auflösung des Ochsenblutes im Kaninchenorganismus. Daran schloss er, von der Vorstellung ausgehend, dass mit dieser Hämolyse ein grosser Verbrauch des Komplementvorrats einhergehen müsse, Untersuchungen über die Schwankungen des Komplementgehaltes in unmittelbarer Folge nach der Injektion einer fremden Blutart bei Kaninchen an.

Wir haben schon die Untersuchungen von *v. Dungern* (45) und *Bulloch* (46) erwähnt, die keine oder eine unwesentliche Beeinflussung der Komplemente bei der immunisatorischen Hämolysinerzeugung feststellten. Allerdings bezogen sich diese Befunde entweder auf den Endpunkt der Reaktion oder die Intervalle der Komplementbestimmungen waren zu gross, so dass bei der schnellen Regenerationsfähigkeit der Komplemente kritische Schwankungen in den quantitativen Verhältnissen leicht übersehen werden konnten.

Der Komplementgehalt gesunder Tiere ist in der Tat fast stets konstant. So aktivierten eine zur Lösung ausreichende Amboceptormenge in der Regel noch 0,02—0,01 ccm normalen Kaninchenserums. Für Menschenserum betrug die minimale Komplementierungsdosis

etwa 0,04 cm in allen Fällen, in denen es sich um normale Individuen handelte.

Sachs fand nun bei systematischer, in kurzen Intervallen vorgenommener Prüfung des Kaninchenserums auf Komplementgehalt nach Injektionen von Ochsenblut drei Phasen vor, die für die Annahme von Komplementschwankungen sprechen: 1. ein Sinken des Komplementgehalts, 2. eine Komplementsteigerung und 3. die Rückkehr des Komplementgehalts zur Norm. Aus den Versuchstabellen von *Sachs* ist zu ersehen, dass in der besonders markant in Erscheinung tretenden Phase der Steigerung der Komplementgehalt die vor der Injektion konstatierte Komplementmenge um das Sechsfache übertraf. Ferner ist zu bemerken, dass der Komplementanstieg mit dem Verschwinden der Ochsenerythrocyten aus dem Kaninchenblut zusammenfiel. Die Stadien des Komplementverbrauchs und der Überregeneration der Komplemente folgten in relativ kurzen Intervallen, so dass diese Schwankungen im Komplementgehalt dem Nachweis leicht entgehen konnten. Am 4. bis 5. Tage nach der Blutinjektion war der Komplementgehalt in allen Versuchen wieder auf den ursprünglichen Titerwert vor der Injektion eingestellt und blieb in Übereinstimmung mit den Angaben von *v. Dungern* und *Bulloch* trotz des starken Anstiegs der Amboceptoren dauernd konstant.

Da bei der Ausscheidung des Ochsenblutes ein grosser Komplementverbrauch stattfinden muss, erscheint das erste Stadium des Komplementmangels wohl erklärlich. Ebenso bedarf der Befund der danach folgenden Komplementsteigerung keiner eingehenderen Erörterung.

An diese Untersuchungen von *Sachs* schliessen sich Experimente von *Schütze* und *Scheller* (47) über die Regeneration aufgebrauchter globulizider Substanzen im infizierten Organismus an. Die Verfasser wiesen zunächst einen vollständigen Verbrauch, danach eine schnell eintretende Regeneration der Komplemente nach Einführung von Ziegenblut in die Blutbahn von Kaninchen nach. Der Wiedereintritt der Regeneration erfolgte meist innerhalb von 2—4 Stunden nach der Einspritzung. Diese Regeneration wurde aufgehoben bezw. verzögert, wenn die Tiere vorher mit Hogcholera infiziert wurden. Ein ähnliches Verschwinden von Komplement aus dem Blutstrom konstatierte *Bulloch* nach Injektionen von Ochsenblut bei Kaninchen.

Ein analoger Aufbrauch der Komplemente wurde von m i r nach intravenösen Injektionen grosser Mengen differenten Bakterienmaterials festgestellt. Der Komplementgehalt sank kurze Zeit nach der Ein-

spritzung erheblich, um, falls die Tiere davonkamen, langsam wieder anzusteigen. Bei Einführung von weit unter der letalen Dosis liegenden Bakterienmengen erfolgte die Regeneration des mässig herabgesetzten Komplementgehalts in wenigen Stunden schon nach der Injektion. Wir erkennen daher in der prompten Regeneration der Komplemente nach der Invasion grosser Mengen von Bazillen eine zweckmässige Schutzmassregel des Körpers. Bei chronischen Eiterungen konnten *Métalnikoff* (48) und ich eine stärkere Abnahme des Komplementvorrats bei Kaninchen nachweisen; in dem von *mir* beobachteten Fall handelte es sich um eine durch Staphylokokken hervorgerufene ausgedehnte chronische Eiterung.

Ein Komplementverbrauch liess sich ausserdem noch nach Seruminjektionen nachweisen. *Ehrlich* und *Morgenroth* stellten fest, dass die Injektion von Kaninchen mit Ziegenserum den Verlust gewisser Komplemente des Kaninchenserums zur Folge hatte, der bedingt war durch das Auftreten von Antikomplementen, die als Auto-Antikomplemente gegen die Komplemente des eigenen Serums gerichtet waren. Die Auto-Antikomplemente genügten nicht nur, um die im Serum vorhandenen Komplemente zu neutralisieren, sondern sie vermochten auch neu zugefügte Komplemente zu binden. Dieselben Befunde erhielten *wir* (49) bei Injektionen von Kaninchen mit frisch defibriniertem Ochsenblut. Von 12 mit Ochsenblut behandelten Kaninchen war in 8 Fällen zu einer bestimmten Zeit eine Abschwächung resp. eine vollständige Aufhebung der hämolytischen Fähigkeit des Kaninchenserums zu konstatieren. Völlige Hemmung trat in 3 Fällen ein, in den übrigen war die Abschwächung des hämolytischen Vermögens des Serums in der zeitlich verzögerten und unvollständigen Auslösung der Reaktion deutlich erkennbar. Die eingehendere Untersuchung ergab, dass das mitinjizierte Ochsenserum die Bedingung für das Auftreten von Antikomplementen war, die gegen die eigenen Komplemente des Kaninchenserums gerichtet waren. Der Komplementverlust schien also in diesen Fällen durch die Bildung von Auto-Antikomplementen erklärt.

Durch die Untersuchungen von *Moreschi* (50) über die Antikomplemente fand diese Bildung von Auto-Antikomplementen erst ihre richtige Deutung. Wie *Moreschi* nachwies, kreist im Serum der mit Ziegenserum vorbehandelten Kaninchen ausser dem Antikomplement noch normales Ziegenserum und durch die Verbindung dieser beiden Komponenten wird das Komplement des normalen Kaninchenserums abgelenkt und hemmt die Hämolyse. Die auto-antikomplementäre

Wirkung ist also nach diesen Versuchen nicht die Folge des Verschwindens des Komplements resp. seines Ersatzes durch ein Auto-Antikomplement. Das Serum des Immuntieres besitzt nach *Moreschi* bereits die erste Komponente des komplexen Antikomplements, nur bleibt diese latent wegen der Abwesenheit der zweiten — dem homologen Normalserum angehörigen — Komponente.

Diese Komplementbindung durch Antigen-Antikörper, wie sie von *Moreschi* intravital beim Zusammentreffen von Antiserum und zugehörigem Normalserum beschrieben wurde, führte später zu den praktisch wichtigen Untersuchungen über den Nachweis von Blut zu forensischen Zwecken.

Eine andere Komplementbindung in vitro wurde von *Hoke* mitgeteilt. *Hokes* Untersuchungen über die Komplementbindung durch Organzellen stützte sich auf Befunde *v. Dungerns* und *Wildes*, die zeigten, dass die verschiedensten Organzellen wie Aleuronat die hämolytische Fähigkeit fremden und des eigenen Serums zu beschränken resp. aufzuheben vermögen. Nach *Hoke* besassen die Eigenschaft der Komplementabsorption nicht nur zertrümmerte Organzellen, sondern auch lebende Zellen, wie Leukozyten. *Wir* haben diese Versuche mit Aleuronat, Glykogen, Deuteroalbumose, Organextrakten nachgeprüft und sind im wesentlichen zu denselben Ergebnissen gekommen. Diese komplementbindende Eigenschaft von organische Substanzen enthaltenden Flüssigkeiten ist nach *Wassermann* und *Bruck* (51), wie entsprechenden Untersuchungen von *Landsteiner* und *Stankovicz* (52) auf den Gehalt dieser Extrakte an kolloidalen Substanzen zurückzuführen.

Schwankungen im Komplementgehalt unter gesteigerten physiologischen Lebensbedingungen wären aller Wahrscheinlichkeit nach bei graviden Tieren zu erwarten gewesen. In der Tat existieren auch bereits Untersuchungen über den Gehalt an spezifischen Reaktionsprodukten im mütterlichen Serum, die zugunsten dieser Annahme sprechen. So fand *Stäubli* (53) bei graviden Meerschweinchen einen höheren Agglutinationswert als bei nichttragenden Tieren. Wir haben in zwei Fällen bei trächtigen Kaninchen den Komplementgehalt, der bereits zu anderen Zwecken vor der Gravidität bestimmt war, untersuchen können und in keinem Fall eine irgendwie erhebliche Steigerung des Titerwertes gefunden. Weder kurz vor noch nach dem Wurf zeigte sich im Komplementgehalt der beiden Tiere eine Differenz. Wenn auch diese beiden Untersuchungen negativ ausfielen, scheinen mir doch weitere

Untersuchungen in grösserer Zahl notwendig, um zu gewisseren Schlüssen zu gelangen. Allerdings wird bei der Stabilität des Komplementgehalts, der auch durch Eingriffe intensivster Art nur geringgradig beeinträchtigt wird, das Resultat dieser Versuche dahin auslaufen, dass im allgemeinen keine erheblichen Steigerungen des Komplementgehaltes durch die Gravidität erzielt werden.

Im Anschluss an die Untersuchungen über den Komplementgehalt bei trächtigen Tieren wurde von *mir* zuerst die Komplementmenge bei neugeborenen Tieren bestimmt. *Halban* und *Landsteiner* (54), wie *Sachs* (55) fanden beträchtliche Differenzen in der Wirkung mütterlichen und kindlichen Blutes bei Meerschweinchen, und zwar beim mütterlichen Serum meist höhere hämolytische, agglutinierende und präzipitierende Fähigkeit als beim kindlichen Serum, auch die antitoxische und antifermentative Wirkungskraft des mütterlichen Blutes überwog die des kindlichen deutlich. Ähnliche Ergebnisse finden sich (mit besonderer Berücksichtigung der hämolytischen und agglutinierenden Fähigkeit des Serums) in den Untersuchungen von *Resinelli* (56), *Schuhmacher* (57), *Langer* (58) und *Halban* (60). Auch *Sachs* konstatierte ein vollständiges oder fast vollständiges Fehlen der normalen Hämolyse im Serum von Föten oder Neugeborenen im Gegensatz zu dem Vorhandensein derselben im Serum Erwachsener. Auf einen Mangel an Amboceptoren konnten *Halban* und *Landsteiner* wie *Sachs* und *Polano* (59) dies Fehlen der lösenden Substanzen zurückführen. Eine Ergänzung dieser Angaben schienen mir Untersuchungen über den Komplementgehalt junger und ausgewachsener Kaninchen zu bieten.

Mutter			1. junges Tier. 2 Tage nach der Geburt		
Normales Serum	Amboceptor	Lösung trat ein in:	Normales Serum	Amboceptor	Lösung trat ein in:
0,3	0,005	10 Min.	0,3	0,005	10 Min.
0,1	"	15 Min.	0,1	"	20 Min.
0,08	"	25 Min.	0,08	"	30 Min.
0,05	"	40 Min.	0,05	"	60 Min.
0,03	"	60 Min.	0,03	"	1½ Std. Spur
0,02	"	75 Min.	0,02	"	—
0,01	"	Spur in 2 Stunden	0,01	"	—

2. junges Tier. 8 Tage nach der Geburt			3. junges Tier. 14 Tage nach der Geburt		
Normales Serum	Amboceptor	Lösung trat ein in:	Normales Serum	Amboceptor	Lösung trat ein in:
0,3	0,005	10 Min.	0,3	0,005	10 Min.
0,1	"	10 Min.	0,1	"	15 Min.
0,08	"	20 Min.	0,08	"	20 Min.
0,05	"	40 Min.	0,05	"	50 Min.
0,03	"	50 Min.	0,03	"	60 Min.
0,02	"	1½ Std.	0,02	"	80 Min.
0,01	"	Spur in 2 Stunden	0,01	"	stärker in 2 Std.

Ähnliche Ergebnisse verzeichneten wir bereits in zwei gleichen Fällen, die ebenfalls bewiesen, dass kindliches Serum in den ersten Tagen des extrauterinen Lebens einen relativ geringeren Komplementvorrat besitzt. Der konstant bleibende Komplementgehalt scheint sich, wie weiter diese Versuche zeigten, schon recht früh, in den ersten Wochen des extrauterinen Lebens, auszubilden.

Es lag nun die Möglichkeit nahe, dass die unter normalen physiologischen Verhältnissen im allgemeinen konstant bleibende Komplementproduktion durch gröbere Eingriffe in ihrer Intensität gesteigert, geschwächt oder ganz aufgehoben werden kann. Wir erwähnen zunächst Versuche, die an Kaninchen unter den Bedingungen längerer Nahrungsentziehung, gesteigerter Wärmezufuhr und grösseren Blutverlusten angestellt wurden.

Bereits in früheren Untersuchungen über den Komplementgehalt konnte ich (61) in zwei von vier Fällen bei hungernden Kaninchen eine Abnahme der Komplemente nachweisen. Während in dem einen Fall vor der Nahrungsentziehung noch 0,03 ccm des Kaninchenserums zur prompten Lösung führte, trat nach siebentägiger Nahrungsentziehung bei 0,1 cm Zusatz nur noch stärkere Hämolyse ein. Im zweiten Fall war elf Tage nach der Nahrungsentziehung ebenfalls eine deutliche Herabsetzung des Komplementgehaltes zu bemerken. Zwei weitere Versuche führten zu diesen Resultaten.

Erstes Hungertier.

Zu je 1 ccm einer 5 % Ochsenblutaufschwemmung werden je 0,005 ccm eines auf Ochsenblut wirkenden, inaktivierten Kaninchenserums zugesetzt, dazu in fallenden Mengen normales Serum vom Hungerkaninchen.

Vor der Nahrungsentziehung		Nach der Nahrungsentziehung (7 Tage später)	
Aktives Kaninchenserum	Lösung bei 37° C in:	Aktives Kaninchenserum	Lösung bei 37° C in:
0,1	5 Min.	0,1	20 Min.
0,08	5 Min.	0,08	30 Min.
0,05	15 Min.	0,05	70 Min.
0,03	40 Min.	0,03	—
0,02	60 Min.	0,02	—
0,01	Spur in 2 Std.	0,01	—
0,008	—	0,008	—
0,005	—	0,005	—

Zweites Hungertier.

Vor der Nahrungsentziehung		Nach der Nahrungsentziehung (10 Tage später)	
Aktives Kaninchenserum	Lösung bei 37° C in:	Aktives Kaninchenserum	Lösung bei 37° C in:
0,1	10 Min.	0,1	15 Min.
0,08	15 Min.	0,08	25 Min.
0,05	30 Min.	0,05	55 Min.
0,03	60 Min.	0,03	Spur in 2 Std.
0 02	75 Min.	0,02	—
0,01	Spur in 2 Std	0,01	—
0,008	—	0,008	—
0,008	—	0,005	—

Durch mehrtägige Nahrungsentziehung war danach eine Lähmung der komplementbildenden Zellkomplexe erzielt worden, indem von im ganzen sechs Fällen hungernder Kaninchen viermal eine deutliche Abnahme des Komplementgehaltes nachzuweisen war.

Untersuchungen über den Komplementgehalt normaler Sera bei erhöhter Wärmezufuhr sind bisher nicht

angestellt, während bereits einige Beobachtungen über den Antikörpergehalt in fieberhaften Prozessen vorliegen. In noch weiter auszuführenden Studien über das Verhalten der Antikörper in fieberhaften Zuständen wurden auch die Komplemente des Normalserums berücksichtigt. Am Ende sollten diese Untersuchungen Aufschlüsse über den Nutzen oder die Nachteile des Fiebers bringen, wenigstens insoweit, als die Antikörperbildung durch den fieberhaften Prozess beeinflusst wird. Hochfebrile Temperaturen sind, wie zahlreiche Beispiele bakteriologischer Forschung lehrten, imstande, die Vegetation pathogener Mikroben einzuschränken. Ferner ist festgestellt, dass Tiere bei Überwärmung im Thermostaten oder durch den Wärmestich einzelne Infektionen leichter überstehen als die Kontrolltiere. Es war daher von besonderem Interesse, in fortlaufenden Komplementbestimmungen die fermentative Kraft normalen Serums nach längerwährender Überhitzung der Versuchstiere zu prüfen.

Ausgewachsene, kräftige Kaninchen, bei denen vor dem Erhitzen der Komplementgehalt genau bestimmt war, wurden einige Tage lang jedesmal etwa eine halbe Stunde lang in den Wärmekasten bei Temperaturen von 40°—45° C gekocht. Die Temperaturen der Tiere wurden kurz vor dem Versuch und kurz nachher per rectum gemessen. Nach der Überhitzung wurde der Komplementgehalt des Serums wiederum bestimmt. Wir führen nur zwei dieser Versuche in folgenden Tabellen an. Zur Lösung wurde Ochsenblut, als Ambozeptor wurde 0,005 ccm inaktiviertes, auf Ochsenblut eingestelltes Kaninchenserum verwandt.

I. Graues, kräftiges, 1540 g schweres Kaninchen. 38,7° C.

1. Tag.

Vor dem Erhitzen:		Nach ½ Std. bei 40°—42°. (Temper. des Kaninchens: 41,5° C)	
Komplement	Lösung nach 2 Std.	Komplement	Lösung nach 2 Std.
0,1	vollst.	0,1	vollst.
0,08	stärker	0,08	fast vollst.
0,06	„	0,06	stärker
0,04	Spürchen	0,04	stärker
0,02	—	0,02	—
0,008	—	0,008	—
0,005	—	0,005	—

2. Tag. Nach 1/2 Std. bei 40°—42° C (Temp. des Kaninchens: 42,5° C)

Komplement	Lösung nach 2 Std.
0,1	vollst.
0,08	„
0,06	„
0,04	„
0,02	Spürchen
0,008	—
0,005	—

3. Tag. Nach 1/4 Std. bei 44° C (Temp. des Kaninchens: 41,9° C)

Komplement	Lösung nach 2 Std.
0,1	vollst.
0,08	„
0,06	„
0,04	stärker
0,02	Spur
0,008	—
0,005	—

4. Tag. Nach 25 Min. bei 42°—44° C (Temper. des Kaninchens: 41,6° C)

Komplement	Lösung nach 2 Std.
0,1	vollst.
0,08	„
0,06	stärk. b. fast vollst.
0,04	Spur bis stärker
0,02	—
0,008	—
0 005	—

5. Tag. Nach 25 Min. bei 44° C. (Temper. des Kaninchens: 42,6° C)

Komplement	Lösung nach 2 Std.
0,1	vollst.
0,08	„
0,06	„
0,04	„
0,02	stärker
0,008	—
0,005	—

6. Tag. Nach 25 Min. bei 44°—45° C (Temper. des Kaninchens: 42,2° C)

Komplement	Lösung nach 2 Std.
0,1	vollst.
0,08	„
0,06	„
0,04	„
0,02	stärker
0,008	—
0,005	—

7. Tag. Nach 30 Min. bei 44°—45° C (Temper. des Kaninchens: 42,6° C)

Komplement	Lösung nach 2 Std.
0,1	vollst.
0,08	„
0,06	„
0,04	stärk. b. fast vollst.
0,02	Spur bis stärker
0,008	—
0,005	—

8. Tag. Nach 38 Min. bei 44°–45° C (Temperatur des Kaninchens: 44,3° C)	
Komplement	Lösung nach 2 Std.
0,1	vollst.
0,08	stärker bis fast vollst.
0,06	"
0,04	stärker
0,02	Spur
0,008	—
0,005	—

II. Schwarzes, kräftiges, weibliches, 1900 g schweres Kaninchen. 39,0° C.

1. Tag.

Vor dem Erhitzen:		Nach ½ Std. bei 40°–42° C (Temper. des Kaninchens: 42,7° C)	
Komplement	Lösung nach 2 Std.	Komplement	Lösung nach 2 Std.
0,1	vollst.	0,1	vollst.
0,08	Spur bis stärker	0,08	Spur
0,06	Spur	0,06	Spur
0,04	—	0,04	—
0,02	—	0,02	—
0,008	—	0,008	—
0,005	—	0,005	—

2. Tag. Nach ½ Std. bei 40°–42° C (Temper. des Kaninchens: 42,3° C)		3. Tag. Nach ¼ Std. bei 44° C (Temp. des Kaninchens: 42,8° C)	
Komplement	Lösung nach 2 Std.	Komplement	Lösung nach 2 Std.
0,1	vollst.	0,1	vollst.
0,08	"	0,08	"
0,06	"	0,06	"
0,04	"	0,04	stärker
0,02	stärker	0,02	Spur
0,008	—	0,008	—
0,005	—	0,005	—

4. Tag. Nach 25 Min. bei 43°—44° C (Temper. des Kaninchens: 41,6° C)		5. Tag. Nach 25 Min. bei 44° C (Temper. des Kaninchens: 43,1° C)	
Komplement	Lösung nach 2 Std.	Komplement	Lösung nach 2 Std.
0,1	vollst.	0,1	vollst.
0,08	"	0,08	"
0,06	fast vollst.	0,06	"
0,04	Spur bis stärker	0,04	"
0,02	Spur	0,02	stärker
0,008	—	0,008	—
0,005	—	0,005	—

6. Tag. Nach 25 Min. bei 44°—45° C (Temper. des Kaninchens: 42,2° C)		7. Tag. Nach 30 Min. bei 44°—45° C (Temper. des Kaninchens: 42,6° C)	
Komplement	Lösung nach 2 Std.	Komplement	Lösung nach 2 Std.
0,1	vollst.	0,1	vollst.
0,08	"	0,08	"
0,06	"	0,06	"
0,04	"	0,04	"
0,02	stärker	0,02	Spürchen
0,008	—	0,008	—
0,005	—	0,005	—

8. Tag. Nach 38 Min. bei 44°—45° C (Temperatur des Kaninchens: 44,2° C)	
Komplement	Lösung nach 2 Std.
0,1	vollst.
0,08	vollst.
0,06	stärker
0,04	stärker
0,02	Spur
0,008	—
0,005	—

In diesen beiden Fällen quantitativer Komplementbestimmungen nach Überhitzungen ist eine geringe Steigerung des Komplementgehaltes zu verzeichnen. Im ersten Falle ist allerdings diese Steigerung nicht wesentlich, immerhin noch erkennbar; im zweiten Fall, der unter den gleichen Versuchsbedingungen verlief, ist die Steigerung des Komplementgehaltes vom zweiten Tag der Überhitzung ab schon ausgesprochener. Kleinere Schwankungen in der Komplementmenge sind an den einzelnen Tagen zu konstatieren.

In einem weiteren Fall, in dem ein kräftiges Kaninchen fünf Tage hintereinander bei Temperaturen von 44—45° C, jedesmal 1/4 Stunde lang, erhitzt wurde, konnte eine Komplementsteigerung nicht erzielt werden. In einem vierten Fall, in dem die Überhitzung durch eine viertägige vorausgehende Hungerperiode kombiniert war, wurde ebenfalls keine Komplementsteigerung gefunden. In einem fünften und sechsten Versuch, in dem durch längeres Verweilen im Wärmekasten die Temperatur des Kaninchens auf 46° C gestiegen war, war danach eine deutliche Abnahme des Komplementgehaltes zu konstatieren.

Die Versuche, durch Temperatursteigerungen im Laufe von aufeinanderfolgenden Tagen den Komplementgehalt von Kaninchen zu beeinflussen, führten zu dem Endergebnis, dass im allgemeinen nicht zu übermässige Temperatursteigerungen eine geringgradigere Steigerung des Komplementgehaltes erkennen liessen, während bei zu hohen Erhitzungen der Tiere der Komplementgehalt sank.

Die Komplementproduktion und die intravitale Wirkung der Komplemente ist, wie unsere Versuche zeigen, mit dem normalen Ablauf der Lebensprozesse aufs engste verbunden, nur Eingriffe gröbster Natur vermögen Störungen in der Komplementbildung, in der Mehrzahl der Fälle nur in Schwankungen, Abnahmen oder Steigerungen des Komplementgehaltes bestehend, hervorzubringen.

Unter diese gröberen Eingriffe waren Versuche zu rechnen, die den Einfluss von Aderlässen auf den Komplementgehalt normaler Tiere demonstrieren sollten. Von klinisch-therapeutischem Wert wären diese Untersuchungen bei den Infektionskrankheiten, wie z. B. der Pneumonie, in denen Aderlässe zum Zweck einer stärkeren Antikörperbildung von Vorteil sind. Eine Zunahme der Komplementmenge wäre neben einer Steigerung der Bindungskörper von grösster Bedeutung für die Vernichtung eingedrungener Keime.

Klinische Untersuchungen, etwa in Pneumoniefällen, über den Gehalt der Komplemente des Serums nach Aderlässen stehen zurzeit noch aus. Aus der einschlägigen Literatur heben wir nur eine Angabe von *Pfeiffer* (62) hervor, der öfter die Krise nach dem Aderlass bei Pneumonien eintreten sah. — Eine Zunahme der Bakterienagglutinine wurde in Typhusfällen nach Darmblutungen vereinzelt konstatiert. So fand *Lentz* (63) am 28. Krankheitstage eines Abdominaltyphus auf eine starke Darmblutung hin einen positiven Ausfall der *Gruber-Widal*schen Reaktion, die bis zu diesem Termin negativ war.

Zahlreichere Versuche über den Einfluss von Aderlässen auf die Antikörperbildung und Antikörperregeneration wurden bei Tieren angestellt. *Roux* und *Vaillard* (64) behaupteten auf Grund ihrer Versuche an Kaninchen, dass sich das Tetanusantitoxin nach wiederholten Aderlässen regeneriere. *Salomonsen* und *Madsen* (65) konnten diese Angaben bei diphtherieimmunen Pferden nicht bestätigen. Nach dem Aderlasse konstatierten sie stets einen erst plötzlich, dann langsamer sich ausbildenden Abfall des Antitoxingehaltes des Serums und der Milch und betonten, dass man den Pferden immer wieder Toxin injizieren müsse, wenn man starken Verlusten an Antitoxin durch die wiederholten Aderlässe vorbeugen wolle. Sie führten den Antitoxinabfall auf die schädliche Wirkung der akuten Anämie zurück. Bei Ziegen, denen sie, um den Reiz der akuten Anämie nach dem Aderlass zu vermeiden, teils Kochsalzlösung, teils antitoxinfreies Blut injiziert hatten, konstatierten sie nach dem Aderlass eine Neubildung von Antitoxin, die dafür sprach, dass gewisse Zellen unter dem Einfluss des Toxins eine andauernde sekretorische Funktion erworben hatten. *Rostoski* (66) berichtete über zwei Versuche an Kaninchen, die mit kristallisiertem Albumin und Globulin von ihm vorbehandelt waren und denen bis zum Eintritt von Krämpfen Blut entnommen wurde. Danach trat ein starker und definitiver Verlust an Präzipitinen ein, der auch in den nächsten Wochen nicht wieder ersetzt wurde. *Lüdke* erzielte nach starken Aderlässen im allgemeinen keine Abnahme oder gar ein Verschwinden des Gehaltes an Hämolysinen im Blutstrom immunisierter Kaninchen. Die die Abstossung der hämolytischen Amboceptoren besorgenden Zellen hatten danach ihre Bildungsfähigkeit völlig bewahrt. Tag für Tag ausgeführte, grössere Aderlässe dagegen führten, wie meine weiteren Unersuchungen zeigten, zu erheblicher Abnahme der hämolytischen Ambozeptoren. Ähnliche Versuchsresultate erhielten *Friedberger* und *Dorner* (67). Grosse Aderlässe

schwächten die Hämolysinbildung, während durch kleine Blutverluste ein Steigerung des Hämolysingehaltes hervorgebracht werden konnte.

Ausserdem liegen noch ausführliche Untersuchungen *Rothbergers* (68) über die Regeneration der Agglutinine nach Blutverlusten vor. *Rothberger* konstatierte, dass die nach dem Aderlass eintretende erhöhte Tätigkeit der blutbildenden Organe keinen gleichsinnigen Einfluss auf die Agglutininbildung ausübte und eine Steigerung durch den Blutverlust nicht nachzuweisen war.

Bei der Prüfung der Frage, ob grössere Blutverluste einen Einfluss auf den Komplementgehalt, eventuell die Komplementbildung ausübten, war erstlich zu untersuchen, ob nach dem Aderlass eine Neubildung von Komplement eintrat, dann ob durch den Aderlass ein Einfluss auf die Komplementbildung ausgeübt wurde, d. h. ob die mit der Regeneration des entnommenen Blutes einhergehende erhöhte Tätigkeit der blutbildenden Organe auch in einer gesteigerten Bildung von Komplementen zur Geltung kam.

Die Aderlässe wurden bei ausgewachsenen kräftigen Kaninchen ausgeführt. Vor wie zu wiederholten Malen nach der Blutentnahme aus den Carotiden wurde die Komplementbestimmung ausgeführt. Als Ambozeptor wurden 0,005 ccm eines auf Ochsenblut spezifisch wirkenden Kaninchenserums gewählt.

I. 2090 g schweres, graues Kaninchen.

30 ccm Blut entnommen:

Vor dem Aderlass		10 Min. nach dem Aderlass	
Komplement	Lösung nach 2 Std.	Komplement	Lösung nach 2 Std.
0,2	vollst.	0,2	vollst.
0,1	„	0,1	stärker
0,08	—	0,08	—
0,06	—	0,06	—
0,04	—	0,04	—
0,02	—	0,02	—

Am darauffolgenden Tag 22 ccm Blut entnommen:

Vorher		10 Min. nachher	
Komplement	Lösung nach 2 Std.	Komplement	Lösung nach 2 Std.
0,2	Spur	0,2	Spur
0,1	—	0,1	—
0,08	—	0,08	—
0,06	—	0,06	—
0,04	—	0,04	—
0,02	—	0,02	—

II. Graues, kräftiges, weibliches, 1830 g schweres Kaninchen.

30 ccm Blut entzogen:

Vorher		1/4 Std. nach dem Aderlass	
Komplement	Lösung nach 2 Std.	Komplement	Lösung nach 2 Std.
0,1	vollst.	0,1	vollst.
0,08	stärker	0,08	stärker
0,06	Spur	0,06	Spur
0,04	—	0,04	—
0,02	—	0,02	—

Am darauffolgenden Tag 20 ccm Blut entzogen.

Vorher		5 Min. danach	
Komplement	Lösung nach 2 Std.	Komplement	Lösung nach 2 Std.
0,1	vollst.	0,1	vollst.
0,08	„	0.08	„
0,06	„	0,06	„
0,04	„	0,04	„
0,02	stärker	0,02	stärker

In zwei weiteren Versuchen wurde im ersten Fall zehn Minuten nach 20 ccm Blutentnahme keine Abnahme des Komplementvorrats erhalten, am folgenden und am dritten Tag nach dem Aderlass war eine geringfügige Steigerung der Komplementmenge eingetreten. Im letzten, vierten Fall wurde überhaupt keine Änderung im Komplementgehalt nach zweimaliger Blutentziehung von je 20 ccm Blut erzielt.

Komplementbestimmungen nach Aderlässen hatten danach keine eindeutigen Resultate aufzuweisen. In zwei Fällen wurden eine geringgradige, resp. eine mässige Steigerung des Komplementgehaltes, in zwei weiteren überhaupt keine Veränderungen gefunden.

In zweiter Linie richteten sich unsere Untersuchungen über Schwankungen im Komplementgehalt auf die künstlich erzeugten Autointoxikationen, wie Ikterus, Diabetes und auf experimentell hervorgerufene Nephritis.

Bei Ikterus wurde besonders das Agglutinationsvermögen des Blutserums untersucht und in der Mehrzahl der Fälle in zahlreichen Untersuchungen bei ikterischen Individuen eine verstärkte Agglutinationsfähigkeit gegenüber den Bakterien der Typhus-Koligruppe gefunden. So konnte ich (69) bei 32 Fällen von mit Ikterus einhergehenden Erkrankungen in 19 bei einer Verdünnung von 1:20, in 11 Fällen bei 1:50 und darüber agglutinierende Wirkung auf den Typhusbazillus nachweisen. Die Ursache dieser erhöhten Agglutinationsfähigkeit ikterischen Blutserums war in den allermeisten Fällen in einer bakteriellen Infektion, die mit dem Ikterus verlief, zu suchen. Bei experimentell hervorgerufenem Ikterus durch Toluylendiamin, Äther und Arsenwasserstoff war keine Agglutinationsfähigkeit des Serums der behandelten Tiere zu erzielen.

Um den Komplementgehalt bei experimentell erzeugtem Ikterus von Tieren zu untersuchen, verwandten wir Injektionen von Toluylendiamin, Inhalationen von Arsenwasserstoff und Injektionen von Phosphoröl.

Die Versuche, mittelst Injektionen von Toluylendiamin und Inhalation von Arsenwasserstoff akuten Ikterus zu erzeugen, sind im wesentlichen nach den Ausführungen *Stadelmanns* (70) über den Ikterus angestellt.

Das Toluylendiamin wurde in warmem Wasser bei Neutralisation durch Essigsäure gelöst und subkutan eingeführt.

I. Einem silbergrauen, 1780 g schweren, weiblichen Kaninchen werden 2 ccm einer Lösung von 0,5 g Toluylendiamin in 10 ccm

H_2O subkutan injiziert. An den beiden folgenden Tagen werden subkutan 1,0 g Toluylendiamin in 10 ccm H_2O gelöst zu je 2 ccm injiziert. Vor den Injektionen lösten 0,04 ccm des Kaninchenserums bei hinreichendem Amboceptorzusatz 1 ccm einer 5%igen Ochsenblutaufschwemmung vollständig auf. Nach den 3 Injektionen war der Komplementgehalt unverändert.

An den 4 folgenden Tagen wurden von einer Lösung von 1 g Toluylendiamin in 10 ccm H_2O je 2 ccm subkutan eingespritzt. Das Gewicht des Tieres sank danach in mässigem Grade, im Urin wurde kein Gallenfarbstoff nachgewiesen. Der Komplementgehalt des Kaninchens war derselbe. Auch nachdem in 5 weiteren Tagen dieselben Mengen injiziert wurden, änderte sich der Komplementgehalt nicht.

II. Einem grauen, weiblichen, 1790 g schweren Kaninchen werden subkutan 2 ccm einer Lösung von 0,5 g Toluylendiamin in 10 ccm H_2O injiziert. Das Kaninchenserum löste vor den Injektionen in einer Menge von 0,05 ccm Ochsenblut bei genügendem Amboceptorzusatz vollständig. An vier aufeinanderfolgenden Tagen erfolgten gleich stark dosierte Injektionen. Darnach zeigte sich im Komplementgehalt des Tieres keine Änderung. Auch nach vier weiteren Einspritzungen war der Komplementvorrat des Blutserums derselbe geblieben. Im Urin war nach weiteren 5 Injektionen kein Gallenfarbstoff nachzuweisen. Auch jetzt war der Komplementgehalt nicht verändert.

Untersuchungen über den Komplementgehalt bei ikterischen Hunden konnten leider nicht ausgeführt werden, da uns ein für Hundekomplemente passender Amboceptor fehlte. Das reine Bild des Ikterus wurde von mir durch häufige Gaben von Toluylendiamin bei Kaninchen nicht erreicht. Gallensäuren, Gallenfarbstoff wurden niemals im Urin nachgewiesen. Die manchmal hervortretende Verfärbung der Skleren, das häufigere ikterische Aussehen der Haut und der inneren Organe führte jedoch *Stadelmann* zu der Überzeugung, dass es sich auch bei Kaninchen in diesen Fällen um echten Ikterus handelte. Der Einfluss des injizierten Toluylendiamins auf die Komplemente des Blutserums war nach diesen Versuchen ein negativer: Der Komplementgehalt blieb unverändert.

Die Vergiftungen von Tieren durch Inhalation von Arsenwasserstoff zum Zweck eines künstlich hervorzurufenden Ikterus sind, wie schon *Stadelmann* erwähnt, im Experiment mit grossen Schwierigkeiten verknüpft. Die Einwirkung

von AsH_3 ist bisweilen so gering, dass, geschweige von einem Ikterus, kaum eine geringe Menge von Blutfarbstoff im Urin nachzuweisen ist, bisweilen ist die Einwirkung so stark, dass der Tod des Versuchstieres in kürzester Frist die Folge ist. Die Technik der Experimente erfolgte auch hier nach den Angaben *Stadelmanns*.

I. Einem kräftigen, männlichen, silbergrauen Kaninchen von 1825 g Gewicht wird Arsenwasserstoff (0,75 g gelöst in ca 30 ccm H_2O) 20 mm lang zugeführt. Es gelang das Tier noch am Leben zu erhalten. Vor der Inhalation lösten 0,05 cm des Serums bei genügendem Amboceptorzusatz 1 ccm einer 5%igen Ochsenblutaufschwemmung vollständig auf. Nach der Inhalation war der Komplementgehalt derselbe geblieben.

II. und III. Zwei weibliche, mittelkräftige, graue Kaninchen atmen 10 Minuten lang Arsenwasserstoff. (1,0 g arsenige Säure gelöst in ca. 20 cm H_2O.) Eines der Tiere starb gleich nach der Inhalation; das Serum des Herzblutes zeigte weder Steigung noch eine Abnahme des Komplementgehaltes. Das zweite Tier erholte sich langsam nach der Inhalation und zeigte nach wie vor der Inhalation dieselben Komplementwerte.

Ikterus wurde bei diesen Experimenten am Kaninchen im Einklang mit *Stadelmanns* Untersuchungen nicht erzielt, zweimal dagegen eine schwache Hämoglobinurie konstatiert. Ebenso wie nach der Vergiftung durch Toluylendiamin blieb der Komplementgehalt des Blutserums nach der Intoxikation mit Arsenwasserstoff unverändert.

Schliesslich wurde noch der Komplementgehalt normalen Kaninchenserums nach akuter Phosphorvergiftung untersucht. *Ehrlich* und *Morgenroth* fanden bereits bei Kaninchen, die mit einer tödlichen Dosis Phosphor intoxiziert waren, am zweiten Tage eine stärkere Einbusse ihres Komplementgehaltes. Bei 7 kräftigen Kaninchen, deren Gewicht zwischen 1500 und 2500 g betrug, wurde Phosphoröl teils subkutan, teils intravenös injiziert. Wurde 1 ccm einer 2%igen Phosphoröllösung intravenös gegeben, so trat innerhalb von 10—24 Stunden der Tod ein. Der Komplementgehalt sank bereits etwa 4—5 Stunden nach diesen Injektionen sehr erheblich; trat so vor der Injektion noch bei 0,05 ccm des Normalserums komplete Hämolyse ein, so wurde diese nach der Injektion bei 0,3 ccm Serumzusatz vermisst.

Bei subkutanen Injektionen des Phosphoröls trat erst nach Injektion grösserer Dosen eine Komplementver-

minderung ein. Etwa 8 Stunden nach einer subkutanen Einspritzung von 3 ccm 2%igen Phosphoröls war bei 0,06 Serumzusatz nur noch schwache Hämolyse zu verzeichnen, während vor der Injektion noch bei 0,02 ccm vollständige Lösung eintrat. In allen sieben Fällen wurden gleichsinnige Resultate erzielt.

Wir beabsichtigten mit diesen Intoxikationsversuchen mit Phosphor weniger akuten Ikterus zu erzeugen, als durch grosse Dosen, denen die Tiere bald erlagen, eine Komplementabsorption hervorzubringen. Zusatz von Phosphoröl in geringer Quantität zu Normalserum oder inaktiviertem Immunserum in vitro hemmte weder die fermentähnliche Funktion der Komplemente noch die Bindung der Immunkörper. Die komplementabsorbierende Eigenschaft des Phosphors im Organismus wurde nicht sofort nach der Injektion, sondern erst nach Verlauf weniger Stunden konstatiert. Vielleicht ist diese verzögerte Phosphorwirkung damit zu erklären, dass Phosphoröl den Phosphor nur allmählich an das Serum abgibt. Eine Reihe von Versuchen, die dahin zielten, die Komplementabsorption durch Bindung des Phosphors an das Lecithin zu erklären, schlug fehl. Doch scheint uns durchaus glaubhaft, dass die intravitale Komplementabsorption durch Phosphor auf einer Bindung des Phosphors an komplementähnliche Substanzen wie Lecithin beruht.

In weiteren Versuchen wurde der Einfluss von Phloridzininjektionen auf die Komplementbildung im normalen Organismus geprüft. *Sweet* (71) wies bereits nach, dass bei Glykosurie infolge von Phloridzininjektionen eine Zunahme hämolytisch wirksamer Komplemente vorkommt. Dagegen trat nach *Sweet* bei der Erzeugung von Diabetes durch Exstirpation des Pankreas bei Tieren eine Abnahme des Komplementgehaltes ein.

In drei Fällen wurden kräftigen Kaninchen mässige Phloridzinmengen subkutan injiziert. Der Komplementgehalt war darnach in den nächsten Tagen nach der Injektion nur wenig erhöht.

Zur künstlichen Erzeugung von Nephritis wurden folgende Experimente ausgeführt: Dreimal wurden kräftigen Kaninchen nach vorausgegangener quantitativer Bestimmung des Komplementgehaltes ihrer Sera beide Nieren exstirpiert. Die leicht auszuführende Operation gelang in allen Fällen. Die Tiere blieben nach der Exstirpation 2—3 Tage am Leben. Die Sektion ergab, da möglichste Asepsis bei der Operation beobachtet wurde, in keinem Fall Peritonitis als Todesursache. In allen drei Fällen ergab die Komplement-

bestimmung in den Tagen nach der Exstirpation keine irgendwie erhebliche Abnahme des Komplementgehaltes.

In drei anderen Fällen wurden Kaninchen mit Urannitrat injiziert. Subkutan wurden in Intervallen 5 ccm einer 1%igen Urannitratlösung injiziert. Der Urin der Tiere war in den Tagen nach der Einspritzung stark eiweisshaltig. In zweien dieser Fälle trat eine leichte Herabsetzung der Komplementmenge ein, im dritten Fall war diese Schwankung im Komplementgehalt nicht nachzuweisen. Bei zwei mit Chromsäure behandelten Tieren trat ebenso eine geringgradige Komplementabnahme ein.

Das Verhalten der Komplemente in urämischen Zuständen beim Menschen wurde von *Neisser* und *Doering* einer genaueren Prüfung unterworfen. Diese Autoren fanden, dass eine geringere Quantität (0,1 ccm) aktiven urämischen Serums — eine Menge, die für gewöhnlich ausreicht, um 1 ccm einer 5%igen Kaninchenblutkörperchenaufschwemmung unter normalen oder krankhaften Verhältnissen in kurzer Zeit zu lösen — bei Zusatz von inaktiviertem Urämieserum (1,0 ccm) keine Lösung mehr hervorrief.

In zwei ähnlichen Untersuchungsreihen wurde diese Angabe von *Laqueur* (72) bestätigt. *Hedinger* (73) dagegen konstatierte in drei Fällen von beginnender, resp. ausgeprägter Urämie, dass auch durch das unveränderte Serum eine Hämolyse von Kaninchenblut nicht erreicht wurde. In einem dieser Fälle von beginnender Urämie trat diese urämische hämolytische Reaktion des Serums schon sehr früh auf und hielt dann auch noch an, als bereits die urämischen Symptome völlig verschwunden waren. Eine Hemmung der Hämolyse durch inaktiviertes Serum fand ferner *Strauss* (74) in einem Fall von Urämie, ebenso berichtete *Senator* (75) über einen Urämiefall, der jedoch den *Neisser-Doering*schen Befund nicht ergab.

Michelis (76) Untersuchungen konstatierten, dass die Hemmung der Hämolyse durch inaktiviertes Serum wie auch die Abnahme der hämolytischen Fähigkeit des aktiven Serums bei Nephritis mit urämischen Erscheinungen häufig, aber nicht konstant vorkommen, dass das Phänomen sich aber auch, wenn auch seltener, bei anderen Erkrankungen fände. Zu ähnlichen Resultaten kamen auch *Camus* und *Pagniez* (77). *Wolze* (78) fand in einem Fall von Urämie eine Hemmung der Lösung des aktiven Urämieserums durch Zusatz von inaktiviertem Serum, jedoch dauerte das Phänomen nur während des urämischen Zustandes an. Auch hier war die hämolytische Wirkung des aktiven Serums an sich schon vermindert. Bei schweren Bluterkran-

kungen konnte *Wolze*, ebenso wie andere Autoren bei Nephritiden, diese Hemmungserscheinungen nicht beobachten. *Wolze* ging in seinen Schlussfolgerungen soweit, in der Hemmung der Hämolyse durch inaktiviertes urämisches Serum ein spezifisches urämisches Symptom für die Frühdiagnose der Urämie zu proklamieren. In vier Fällen von ausgesprochener Urämie, über die ich vor etwa 2 Jahren berichtete, trat in einem Falle eine stärkere Hemmung der Hämolyse ein; sowohl das unveränderte Serum, wie der Zusatz von inaktiviertem Serum bewirkt eine gewisse Hemmung der Lösung von Kaninchenblut.

Neben diesen 4 Sera von Urämikern wurde das Blutserum einer Reihe von Individuen, die an differenten Erkrankungen litten, geprüft: 2 Fälle von Chlorose, 2 Fälle von Leukämie, 1 Fall von Pseudoleukämie, 2 Typhusfälle, 1 Pneumoniefall und ein Fall von Nephritis post scarlatinam ergaben keinerlei Hemmungserscheinungen.

Wir haben in der Folgezeit bei vier weiteren Fällen von Urämie das Blutserum vor wie nach dem Ausbruch des Coma uraemicum untersucht. Vor dem Coma konnte das Phänomen in keinem Fall konstatiert werden, nur in einem Fall wurde während des urämischen Zustandes eine Hemmung der Hämolyse beobachtet. Wir führen diesen Fall an:

F. M. 37 Jahre. Seit etwa 4 Jahren Nephritis. Im Urin viel Eiweiss, granulierte und epitheliale Zylinder, Herzdämpfung stark verbreitert. Mässige Ödeme.

Blutserum vor dem Coma untersucht:

aktives Urämieserum ccm	inaktives Urämieserum ccm	Lösung bei 37° C in min.
1,0	0,1	5
"	0,2	5
"	0,3	10
"	0,5	20
"	1,0	25

Blutserum im Coma entnommen:

aktives Urämieserum ccm	inaktives Urämieserum ccm	Lösung bei 37° C in min.
1,0	0,1	10
„	0,2	25
„	0,3	30
„	0,5	50
„	1,0	—

Eine Übersicht der bisherigen Fälle von Urämie, in denen das Blutserum auf seine hämolytische Fähigkeit geprüft wurde, ergibt ziemlich widersprechende Resultate. Ein Teil der Autoren (*Neisser-Döring*, *Laqueur* in einem Fall) wies erst nach Zusatz von inaktiviertem Serum in grösseren Dosen zu aktivem urämischen Serum eine Hemmung der Hämolyse nach, während der andere Teil der Untersucher (*Hedinger*, *Wolze*, *Laqueur* in einem zweiten Fall) schon dem unveränderten Urämieserum die Hemmung der Hämolyse des Kaninchenblutes zusprach. *Senator* wieder konnte nicht einmal dies abnorme Verhalten menschlichen Serums bei Urämie konstatieren, das von *Camus* und *Pagniez*, auch von *Michelis* nicht allein für urämische Zustände aufgefunden wurde.

Laqueur (79) versuchte noch die Frage experimentell zu lösen. Allerdings verwandte *Laqueur* die hämolytische Kraft von Hundeserum, nicht die Komplemente allein für seinen Versuch. Nach einer Nephrektomie beider Nieren eines Hundes hatte weder die hämolytische Kraft des unveränderten Serums des Tieres abgenommen, noch war mit dem inaktivierten Serum eine nennenswerte antihämolytische Wirkung zu konstatieren. Bei einem zweiten mit Urannitrat vergifteten Hund wurde dasselbe Ergebnis erzielt.

Eine befriedigende Erklärung für das abweichende Verhalten mancher urämischer Blutsera in bezug auf die Hämolyse des Kaninchenblutes scheint in der Annahme zu liegen, dass ein Verschwinden des Komplements im urämischen Serum vorkommen kann, während ein im Serum ebenfalls bisweilen nachzuweisendes Antikomplement in seiner hemmenden Eigenschaft bei der Lösung von Kaninchenblut prävaliert. Nach meinen Untersuchungen scheint jedenfalls die Hemmung der Lösung auf besonderen quantitativen Verhältnissen der Komplemente zu beruhen. Eine diagnostische Bedeutung für

die Urämie ist jedoch dieser Erscheinung bei der kleinen Zahl der positiven Beobachtungen nicht zuzuschreihen.

Den Untersuchungen über den Komplementgehalt tierischer Blutsera in Fällen von Autointoxikationen reihen wir quantitative Komplementuntersuchungen des Serums nach Intoxikationen mit einigen Blutgiften an. Wir bringen, ohne auf tabellarische Aufzeichnungen einzugehen, die Ergebnisse dieser Versuche. Wiederholte intravenöse Injektionen von taurocholsaurem Natrium bewirkten in einigen Fällen eine geringgradige Abnahme der Komplementmenge normalen Serums, in anderen Fällen waren keine Schwankungen zu konstatieren.

Subkutane Injektionen sehr grosser Mengen von chlorsaurem Kalium wirkten bei Kaninchen nicht schädigend auf die Komplemente. Allerdings wird chlorsaures Kalium nicht als Blutgift für Kaninchen angeführt. Auf kleine Dosen von pikrinsaurem Kalium war eine geringe Abnahme des Komplementgehaltes zu verzeichnen. Toluylendiamin, an zwei aufeinanderfolgenden Tagen zu je 0,5 g subkutan eingeführt, setzte bei einem Kaninchen die Komplementmenge nicht herab, in einem anderen Falle war eine leichte Herabsetzung zu konstatieren.

Nach grossen Dosen von Kochschem Alttuberkulin, das intravenös Kaninchen injiziert eine vorübergehende Anämie verursachte waren nur Schwankungen im Komplementgehalt im Sinne einer Abnahme zu beobachten.

Steigerungen des Komplementgehaltes normaler Sera wurden noch nach Pilocarpin-Injektionen von *mir* beobachtet. Subkutane Pilocarpin-Injektionen von 1 ccm einer 2%-Lösung bei Kaninchen führten nach etwa $^1/_2$—$^3/_4$ Stunde zu einer mässigen, rasch verschwindenden Erhöhung der Komplementmenge.

Schon früher war von *P. Th. Müller* (80) eine Steigerung des Komplementvorrats durch Peptoninjektionen nachgewiesen; ebenso gelingt es durch Injektionen von Hefe, Aleuronat, Bouillon, Nuklein, physiologischer Kochsalzlösung die Komplementmenge normalen Serums vorübergehend zu erhöhen.

Ferner fand *Sweet* (81) eine Zunahme von Komplement nach intravenöser Injektion von Staphylococcus aureus, nach subkutanen Einspritzungen von Terpentinöl und intrapleuraler Injektion von sterilen Aleuronataufschwemmungen.

Bei alkoholvergifteten Tieren sahen *Abbot* und *Bergey* (82) ein Schwinden von hämolytischen Komplementen eintreten.

Die Untersuchungen über den Komplementgehalt im normalen tierischen Organismus führten zu Ergebnissen, die Schwankungen der Komplementmenge durch Eingriffe relativ grober Art anzeigten, ohne aber gewisse Rückschlüsse auf die Intensität und Qualität des Eingriffs zuzulassen. Unsere Kenntnisse über die Wirkungsweise der Komplemente in pathologischen Zuständen sind noch zu mangelhaft, um Aufschluss zu geben, ob in Bedarfsfällen die Komplementproduktion gesteigert ist, ob ferner einzelne Komplementtypen bei einer speziellen Arbeitsleistung eine stärkere Ausprägung erfahren können und sich an bestimmte Reize qualitativ anzupassen vermögen.

Wir wissen nur soviel, dass bei normalen Tieren die Komplementmenge konstant ist und unter pathologischen Bedingungen geringgradigen Schwankungen unterworfen sein kann.

Nur spärliche Angaben finden wir über den Komplementgehalt menschlicher Sera unter pathologischen Bedingungen verzeichnet. Ein Teil dieser Arbeiten beschäftigte sich zudem mit dem Alexingehalt und vermied mit Hilfe dieser einfachen Methode die Schwierigkeiten einer gesonderten quantitativen Bestimmung des Amboceptors und Komplements.

Trommsdorff (83) bestimmte in einer kleineren Anzahl von Fällen die bakterizide und hämolytische Fähigkeit des Blutserums und fand, dass die Alexine beim normalen Menschen in ausserordentlich wechselnder Menge vorhanden waren. Dasselbe Ergebnis wurde bei septisch erkrankten Individuen und in Fällen von vorgeschrittenem Karzinom konstatiert. Danach waren also mittelst der Alexinbestimmung keine diagnostisch und prognostisch wertwollen Schlüsse auf vorhandene krankhafte Affektionen abzuleiten. Zum gleichen Resultat kamen *Neisser* und *Doering* auf Grund von 20 untersuchten Fällen, bei denen sie die hämolytischen Grenzwerte fast völlig konstant vorfanden. Auch *Kreibisch* (84) beobachtete weder qualitativ noch quantitativ regelmässige Unterschiede zwischen normalem und pathologischem Serum.

Die schnelle Regenerierung der Alexine im Organismus dürfte die negativen Resultate dieser Arbeiten erklären. *Trommsdorf* nimmt an, dass man erst kurz vor dem Tode ein Sinken der bakteriziden Kräfte vorfinden würde.

Gusew (85) erklärte auf Grund von 68 Blutuntersuchungen die Quantität der Alexine für eine variable Grösse, die wahrscheinlich vom Gesundheitszustand und der Ernährung abhängig sei. Bei Gesunden schwankte sie um 1,5%, bei Anämischen war das prozentuale Verhältnis niedriger. Bei einigen Infektionskrankheiten, so Tuber-

kulose, waren höhere Werte als beim Gesunden vorhanden. Die Zahl der Leukozyten schien keinen Einfluss auf die Quantität der Alexine auszuüben, wohl aber schien die funktionelle Fähigkeit derselben von Bedeutung hierfür zu sein.

In unmittelbarem Zusammenhang mit diesen Untersuchungen über den Alexingehalt in pathologischen Zuständen stehen die therapeutischen Bestrebungen, die mittelst künstlicher Leukozytose den Alexingehalt des kranken Organismus zu steigern versuchten. So wollte *Mikulicz* die Infektionsgefahr bei Bauchoperationen durch prophylaktische Leukozytose vermindern. *Heile* (86) schlug auf experimentelle Befunde gestützt vor, die endozellulären Enzyme der Leukozyten in Freiheit zu setzen, um ihre Wirkung auf resorptionsfähiges Material im erkrankten Organismus zu beschleunigen und zu verstärken. In der *Bier*schen Stauung, der *Röntgen*-Bestrahlung, in der Anwendung chemotaktischer Substanzen, wie Nukleinsäure, Tuberkulin, Jodoform etc., stehen Mittel zu Gebote, durch Schädigungen des Protoplasmas und der Kernsubstanzen intrazelluläre Fermente zu erhalten. Die praktischen Erfahrungen auf diesem Gebiet haben wir hier nicht weiter zu erörtern, wir weisen nur darauf hin, dass eingehendere Untersuchungen über Steigerungen des Komplementgehaltes bei Verwendung dieser den Heilverlauf unterstützenden Momente noch ausstehen. Denn die Annahme scheint uns berechtigt, dass, wenn durch künstliche Leukozytose die natürliche Heilwirkung des Organismus in Infektionsprozessen unterstützt wird, eine Mehrproduktion von Komplementen beim Zerfall der Leukozyten, die wir als Komplementquellen kennen, stattfindet.

Auf Steigerungen des Komplementgehaltes werden zum Teil wohl auch die günstigen Erfolge bei Auswaschungen seröser Körperhöhlen mit physiologischer Kochsalzlösung zurückzuführen sein. Injektionen von steriler Bouillon, Kochsalzlösung in die Peritonealhöhle von Tieren führten, wie *P. Th. Müllers* Experimente lehrten, zu vorübergehender Steigerung der Komplementmenge in den Höhlen.

Systematische Untersuchungen über die quantitativen Verhältnisse des Serumalexins beim gesunden und kranken Menschen rühren von *Moro* her. In seiner ersten Arbeit über die klinische Alexinprobe — *Moro* (87) identifiziert in seinen Arbeiten Komplement mit dem alten *Buchner*schen Ausdruck Alexin — untersuchte *Moro* über 200 Fälle mit folgender Methodik: Als Zwischenkörper wurde ein quantitativ ausgewertetes Hammelblutimmunserum von Kaninchen benutzt, als Komplement frisches Menschenserum. Zur Lösung wurde eine Aufschwemmung gewaschener Hammelblutkörperchen in physiologischer

Kochsalzlösung verwandt. *Moro* übersieht dabei, wie mir scheint, dass er mit zwei Amboceptortypen, dem im frischen Menschenserum, das zur Kompletierung hinzugefügt wird, und dem im inaktivierten Hammelblutimmunserum vorhandenen, arbeitet. Bei der ausgesprochenen biologischen Differenz zwischen Kaninchenserum und Menschenserum ist anzunehmen, dass nach der Besetzung der Receptoren der Hammelblutkörperchen durch das spezifische Immunserum vom Kaninchen noch die im frischen Menschenserum für Hammelblut enthaltenen Amboceptoren ihre Receptoren besetzen können und eine, je nach dem quantitativen Gehalt an Amboceptoren, Verstärkung der Lösung herbeiführen. Es sind also im Versuch *Moros* die Amboceptoren im frischen Menschenserum nicht ausgeschaltet und je nach ihren Mengenverhältnissen verdecken sie das Bild der reinen Komplementwirkung des zugefügten Menschenserums.

Diesen theoretischen Bedenken stehen allerdings die praktischen Versuchsresultate gegenüber.

Moro fand in seinen Fällen, dass zur vollständigen Kompletierung seines hämolytischen Systems normalerweise gewöhnlich 0,045 ccm vom frischen Menschenserum erforderlich waren. Eigene Untersuchungen bestätigen diese Angabe. Demnach ist aus den Versuchsergebnissen *Moros* und *eigenen* Untersuchungen der Schluss zu ziehen, dass die Amboceptorenmenge für menschliche Sera in normalen Fällen und selbst in zahlreichen Erkrankungsfällen keine irgendwie erheblichen quantitativen Verschiebungen erfährt, dass ferner auch die zur Lösung notwendigen Komplementmengen im grossen und ganzen bei dieser Versuchstechnik annähernd gleich bleiben.

Die Versuchsfehler wären wesentlich korrigiert, wenn das Menschenserum allein gegenüber der zur Lösung verwandten Blutkörperchenart keine nennenswerte oder überhaupt keine hämolytische Eigenschaft besässe und nur als Komplementquelle brauchbar wäre. Zu Kontrollen muss daher in jedem Fall die Lösung der benutzten Blutkörperchenart durch das Menschenserum allein herangezogen werden.

Wir sehen jedenfalls, dass durchaus nicht stets eine gesetzmässige Proportion zwischen der hämolytischen Energie eines Serums und seinem Komplementgehalt besteht. Bei den Untersuchungen über die Schwankungen des Komplementgehalts betonten wir schon, dass beide Komponenten der Lösungsfähigkeit der Sera Schwankungen unterworfen sein können, die in keinem gesetzmässigen Verhalten zu einander zu stehen brauchen.

Um wenigstens unter gleichen Versuchsbedingungen zu arbeiten, war zur Austitrierung des Komplementgehalts eine stets gleich bleibende Amboceptorenmenge notwendig, die in jedem Einzelfall die Receptoren der zur Lösung verwandten Blutkörperchen vollständig oder so gut wie vollständig zu besetzen imstande war.

Moro suchte dies Verfahren darin, dass er die zu lösende Erythrocytenmenge vorerst von dem spezifisch differenzierten Zwischenkörper eines künstlichen, inaktivierten Immunserums quantitativ sensibilisierte und danach auf dieses System erst das auf seinen Komplementgehalt zu prüfende menschliche Serum einwirken liess.

Noch ein Versuchsfehler war in dieser Versuchstechnik auszumerzen. Der springende Punkt lag in der Verwendung artgleicher, resp. artverwandter Sera, die zur Bindung wie zur Komplementierung der Erythrozyten geprüft wurden.

In der vorliegenden, von *Moro* angegebenen Versuchsanordnung wurden das Immunserum von Kaninchen und frisches Menschenserum, also artfremde Sera, verwandt. Wir haben es damit mit zwei verschiedenen hämolytischen Systemen zu tun: Einmal mit der Besetzung der Receptoren der Hammelbluterythrozyten durch ihre spezifischen Immunkörper, dann mit der Besetzung anderer Receptoren der Hammelblutkörperchen durch die im normalen Menschenserum vorhandenen Amboceptoren. Dieser Überschuss von gleichzeitig vorhandenen differenten Amboceptoren könnte bei ungenügendem Komplementgehalt des komplementspendenden Serums ein Ausbleiben der Hämolyse verursachen.

Die hauptsächliche Schwierigkeit besteht nun aber nach *Moro* in dem Versuch, eine ausreichende Sensibilisierung der zur Lösung verwandten Blutkörperchen für das Komplement im Menschenserum zu ermöglichen. *Moro* machte die Beobachtung, dass das Serum des Nabelvenenblutes bei Zusatz von inaktiviertem Hammelblutimmunserum zu Hammelerythrozyten keine Hämolyse herbeiführte. Wurde nachträglich inaktiviertes, normales Menschenserum hinzugefügt, so trat komplete Lösung ein. Im Nabelvenenblutserum fehlten danach die Amboceptoren, um die Hammelerythrozyten für das Komplement im menschlichen Serum ausreichend zu sensibilisieren. Ebenso wies *Moro* auf die bereits bekannte Tatsache hin, dass Hammelblutimmunsera die Hammelerythrozyten für das Komplement des normalen Menschenserums nicht ausreichend zu sensibilisieren vermögen. Aus diesen Befunden ergibt sich mit grosser Wahrscheinlichkeit der Schluss, dass der Amboceptor die Wirkung des von einer fernerstehenden

Tierart stammenden Komplements nicht oder nicht in vollkommenem Masse zu vermitteln vermag. Das Komplement des Menschenserums wirkt also allein auf die durch natürliche Menschenserumamboceptoren sensibilisierten Receptoren. Als artverwandtes amboceptorenhaltiges Serum käme nur Affenimmunserum in Betracht. Wir werden noch an anderer Stelle auf unsere Komplementbestimmungen in menschlichen Seris mittelst eines vom Affen gewonnenen Immunkörpers zurückkommen.

Wir schliessen uns auf Grund zahlreicher Untersuchungen über den Komplementgehalt menschlicher Sera den Ausführungen *Moros* an, das anch das Komplement in gewissem Sinne Art- oder zum mindesten Gruppenspezifität besitzt.

Moro suchte in einer zweiten Abhandlung über die klinische Alexinprobe die Schwierigeiten der Versuchstechnik dadurch zu vermeiden, dass er die natürlichen Zwischenkörper des normalen Menschenserums verwandte und zu genau austitrierten Mengen fallende Komplementmengen von aktivem Menschenserum hinzufügt. Zunächst bestimmte er die untere Grenze der gesamten hämolytischen Wirksamkeit (= Amboceptor + Komplement) eines normalen menschlichen Serums, um eine zur Lösung gerade genügende Zwischenkörpermenge zur Verfügung zu haben. Dann inaktivierte er diese Zwischenkörpermenge und fügte fallende Mengen von aktivem Menschenserum hinzu. Nach seinen Befunden trat bei gesunden Individuen stets bei etwa 0,009 ccm frischen Serumzusatzes Lösung ein. Um eine Alexopenie handelte es sich nach *Moro* in den Fällen, in denen eine schwache Lösung nur eintrat oder jede Lösung überhaupt ausblieb.

Nach dieser neuen Versuchsanordnung war eine weitere Schwierigkeit in der passenden Auswahl des Individuums aufgetreten, dessen Serum die sensibilisierten Zwischenkörper liefern soll. Das Serum muss nach *Moro* zwei Forderungen genügen, einmal muss es relativ reich sein an hämolytischen Zwischenkörpern und es muss von einem gesunden Menschen stammen.

Wir haben die spärlichen Untersuchungen über den Komplementgehalt menschlicher Sera etwas ausführlicher besprochen, weil die praktischen Ergebnisse dieser Komplementbestimmungen bei Anwendung einer einwandfreien Versuchstechnik zu wichtigen diagnostischen und prognostischen Schlüssen führen können. Bereits einige der vorliegenden Untersuchungen weisen auf die praktische Wichtigkeit der Komplementbestimmungen bei pathologischen Zuständen hin.

Zunächst haben wir also die ursprüngliche von *Moro* angegebene Versuchsanordnung der klinischen Komplementbestimmung angewandt und sind zu einigen erwähnenswerten Ergebnissen gelangt.

Diese Versuchsmethode wurde von uns schon lange vor der Publikation *Moros* zur Komplementbestimmung benützt und bisher allerdings nur über entsprechende Untersuchungen des Komplementgehaltes in Fällen von Tuberkulose und Urämie berichtet. Wir konnten in 11 Fällen von schwerer Phthise niemals eine erhebliche Einbusse des Komplementgehalts nachweisen. Dies Ergebnis stimmt mit den Befunden *Kentzlers* (88) überein, der auf Grund von 27 Untersuchungen bei Tuberkulösen keine Differenzen im Komplementgehalt mit dem Serum gesunder Individuen konstatieren konnte.

Wir sind weit davon entfernt, die in den folgenden 80 Fällen bei gesunden und kranken Menschen verwandte Methode der Komplementbestimmung für einwandfrei zu halten; wir glauben nur mittelst dieser Versuchstechnik bei stets gleichmässiger Anordnung und Kontrollen Schlüsse auf den Komplementgehalt ziehen zu können. Als Beweis für die relative Brauchbarkeit der Methode führen wir an, dass sich nach unseren Untersuchungsresultaten gewisse gesetzmässige Beziehungen zwischen Komplementgehalt und Blutveränderungen vorfanden.

Inaktiviertes Kaninchenserum, das noch in einer Menge von 0,001 ccm bei genügendem Komplementzusatz 1 ccm einer 5% Ochsenblutaufschwemmung zur Lyse brachte, wurde in allen Fällen in einer Quantität von 0,003 ccm (= 3fach lösende Dosis) benutzt. Von Blutkörperchen wurde sorgfältig gewaschenes Ochsenblut in 5% Aufschwemmung verwandt. Normales Menschenserum löste nach unseren Prüfungen erst in hohen Zusatzdosen, meistenteils nicht unter 0,5 ccm Zusatz, die Ochsenerythrocyten auf. Zu je 1 ccm 5% Ochsenblutaufschwemmung und je 0,003 ccm inaktiviertes Ochsenblut-Kaninchenimmunserum wurden fallende Mengen des zur Prüfung bestimmten Menschenserums in frischen Zustand gesetzt. Die Menschensera wurden sofort einige Stunden nach der Blutentnahme zum Versuch benutzt, da sich schon nach eintägigem Stehenlassen im Eisschrank eine Abnahme der komplettierenden Fähigkeit zeigte. Die Proben wurden nach 2stündigem Aufenthalt im Thermostaten besichtigt, als Endresultat das Ergebnis nach noch etwa 16stündigem Stehenlassen im Eiskasten notiert. In den folgenden Tabellen ist nur die Mindestmenge des zur Kompletierung bestimmten Menschenserums, die noch Lösung herbeizuführen imstande war, angegeben.

Nr.	Name	Alter Jahre	Krankheit	Lösung bei	Bemerkungen
1	Helene J.	24	Nervöse Dyspepsie	0,04	—
2	Elise K.	46	Spast. Spinalparalyse	0,04—0,02	—

Nr.	Name	Alter Jahre	Krankheit	Lösung bei	Bemerkungen
3	Regine M.	32	Morbus Basedowii	0,04	—
4	Elise L.	31	Arthritis chronica	0,04	—
5	Wally W.	23	Bronchitis	0,04—0,02	—
6	Franziska K.	16	Tuberculosis pulm. I	0,04—0,02	Mittl. Temperatursteig.
7	Margarete B.	24	Tuberculosis pulm. I	0,04—0,02	" "
8	Frieda Z.	18	Angina lacunaris	0,04	Hohes Fieber
9	Friedrich M.	23	Typhus abdomin.	0,02	" "
10	Amalie M.	29	Typh. abd. + Pneum.	0, 1—0,08	" "
11	Eva A.	34	Cholelithiasis	0,06—0,04	" "
12	Justine D.	21	Tuberc. pulm. III	0,04—0,02	" "
13	Therese Z.	34	Ulcus ventr., Anaem.	0,06—0,04	20 % Hgb.
14	Anna L.	19	Pericarditis	0,08—0,04	Hohes Fieber
15	Ferdinand G.	71	Arthritis urica	0,04	—
16	Margarete H.	71	Carcinoma ventr.	0,06—0,04	—
17	Margarete K.	63	Nephrit. + Apoplexie	0,04—0,02	—
18	Jakob K.	26	Icterus catarrhalis	0,08—0,06	—
19	Minna K.	11	Pleuritis exsud.	0,04—0,02	Exsudat (1016 spez. Gew.) benutzt
20	Josef R.	50	Carcinom ventr.	0,08—0,06	Ascites (1016 spez. Gew.) benutzt
21	Margarete G.	34	Pneumonia croup.	0,08—0,06	Mässiges Fieber
22	Anna S.	23	Miliartuberculose	0,06—0,04	Hohes Fieber
23	Eva H.	71	Carcinom ventr.	0, 1—0,08	Transudat der Bauchhöhle benutzt (spez. Gew. 1011)
24	Franziska M.	22	Sepsis	0,08—0,06	Hohes Fieber
25	Anna S.	47	Erysipel	0,06	Mässiges Fieber
26	Bertha G.	38	"	0,06—0,04	—
27	Barbara S.	38	Ulcus ventr.	0,04	—
28	Balbine H.	18	Enteritis acuta	0,06—0,04	—
29	Minna K.	19	Pleuritis exsud.	0,02—0,008	(cf. Resultat mit Exsudat siehe Nr. 19)
30	Friedrich D.	46	Pleuritis exsud.	0,06	Exsudat (spez. Gew. 1020) benutzt
31	Elise H.	31	Enteritis acuta	0,04	—
32	Anna H.	28	Ulcus ventr.	0,04	—
33	Emma F.	17	Angina	0,04	Mässiges Fieber
34	Rosine G.	21	"	0,04	" "
35	Josef H.	63	Carcinoma ventr.	0,06—0,04	Ascites benutzt
36	Friedrich L.	40	Icterus catarrhalis	0, 1—0,08	Serum sehr gelb
37	Friedrich R.	37	Typhus abd.	0,04	Hohes Fieber
38	Franz L.	25	Leucaemie	0,08	—
39	Karl R.	35	Diabetes mell.	0,05	Serum milchig
40	Auguste K.	59	Carcinoma ventr.	0,08—0,06	—

Nr.	Name	Alter Jahre	Krankheit	Lösung bei	Bemerkungen
41	Georg Sch.	58	Nephritis	0,06	—
42	Anna B.	22	Bronchitis	0,04	—
43	Andreas S.	48	Carcinoma ventr.	0,06—0,04	—
44	Eva S.	62	„ „	0,06	—
45	Andreas G.	60	Nephr. u. Emphysem	0,04—0,06	—
46	Eva K.	71	Paralysis agitans	0,06—0,04	—
47	Anna S.	28	Pneumonia croup.	0,02	Hohes Fieber
48	Magdal. W.	50	Ulcus ventr.	0,04	—
49	Valentin B.	23	Pseudoleucaemie	0,04	Hohes Fieber
50	Helene F.	19	Angina	0,04	„ „
51	Marie K.	28	Hysterie	0,04	—
52	Johanne L.	34	„	0,04—0,02	—
53	Marie S.	21	Bronchitis	0,04	Mässiges Fieber
54	Anna H.	25	Typhus abd.	0,04	„ „
55	Franzisk.Sch.	50	Pleuritis sicca	0,04—0,06	—
56	Helene P.	15	Tuberculos. pulm. III	0,04	Mässiges Fieber
57	Barbara W.	49	Tuberculos. pulm. II et laryngis	0,04	—
58	Friedrich W.	24	Inkompens. vitium cordis + Stauungsleber	0,06	—
59	Mathilde B.	28	Arthritis deformans	0,04—0,02	—
60	Margarete K.	83	Nephr. + Emphysem	0,04—0,06	—
61	Susaune U.	38	Nephritis	0,06	—
62	Karl P.	64	Emphysem	0,04	—
63	Fritz D.	10	Masern	0,04—0,02	Mässiges Fieber
64	Hans L.	12	„	0,04	—
65	Hans E.	5	Diphterie	0,04	Hohes Fieber
66	Frieda Q.	10	Scarlatina	0,04	„ „
67	Anna S.	22	„	0,04	Mässiges Fieber
68	Kreszenzia K.	37	Enteritis chron.	0,04	—
69	Klara R.	24	Tuberculos. pulm. II	0,04	—
70	Alma S.	19	Erysipel	0,04—0,06	Mässiges Fieber
71	Rosa A.	26	Tuberculos. pulm. II	0,04	—
72	Walter E.	31	Mitralinsuff.	0,04	—
73	Friedrich P.	48	Nephritis	0,04—0,06	—
74	Ernst F.	61	Emphysem	0,04	—
75	Hermann L.	26	—	0,04	—
76	Helene E.	22	—	0,04	—
77	Walter K.	28	—	0,04—0,02	—
78	Dina W.	21	—	0,04	—
79	Else St.	27	—	0,04	—
80	Marie L.	24	—	0,04	—

Die Resultate der Kompletierungsfähigkeit des menschlichen Blutserums, in denen die Lösungsgrenze etwa zwischen 0,04 und 0,02 ccm lag, sind so zu verstehen, dass bei 0,04 ccm komplette Lösung eintrat, während bei 0,02 ccm Zusatz noch fast vollständige Lösung erkenntlich war. Die Kompletierungsfähigkeit menschlicher Blutsera lag bei der angegebenen Versuchsmethodik etwa zwischen 0,1 ccm und 0,008 ccm als Grenzwerten. Diese Werte wurden allerdings nur in den seltensten Fällen beobachtet: einmal in einem Fall von Abdominaltyphus, kompliziert mit Pneumonie, einmal in einem Fall von Karzinom mit schwerster Kachexie, einmal in einem Fall von katarrhalischem, sehr ausgesprochenen Ikterus, in dem das Serum stark gelb gefärbt war. Die stärkste Verdünnung des Serum, 0,008 ccm, erwies sich nur in einem Fall von exsudativer Pleuritis als wirksam, während die pleuritische Flüssigkeit im Kontrast zur Serumflüssigkeit erst bei 0,04—0,02 ccm aktivierend war. Im Durchschnitt, in 60 von 80 Fällen, trat Lösung bei 0,04 ccm Zusatz menschlichen Serum ein; in einigen Fällen schwankte der Wert zwischen 0,04 und 0,06, in anderen zwischen 0,02 und 0,04 ccm. In den letzten 6 Nummern handelte es sich um gesunde Individuen, bei denen 0,04 ccm Zusatz die sensibilisierten Blutkörperchen ausreichend aktivierte.

Fieberhafte Zustände, Infektionen aller Art, übten augenscheinlich auf den Komplementgehalt des Blutserum einen unwesentlicheren Einfluss aus; vielleicht sind jedoch in zahlreicheren Untersuchungen nach der Schwere der Infektion, dem Bazillenreichtum des Blutes und der Organe gewisse zerstörende Einflüsse auf die Bildung frischer Komplementmengen erkenntlich.

In fieberhaften Erkrankungen leichteren Charakters waren normale Werte des Komplementgehaltes zu verzeichnen. In Nephritisfällen wurden keine irgendwie erheblichen Veränderungen im Komplementgehalt konstatiert. Entsprechend den in einer früheren Arbeit von mir mitgeteilten Werten des Komplementgehaltes tuberkulöser Individuen wurde diesmal wiederum bei sieben Tuberkulösen keine Herabsetzung der Komplementmengen festgestellt. Ikterisches Blutserum bot eine stärkere Verminderung des Komplementgehaltes, desgleichen ein Fall von schwerer Leukämie; in einem Fall von Diabetes waren 0,05 ccm zur Aktivierung notwendig, in den wenigen Erkrankungsfällen, in denen eine sekundäre Anämie beobachtet wurde, waren keine bemerkenswerten Differenzen von der Norm zu konstatieren Ein Fall von Sepsis ergab eine stärkere Verminderung, ebenso ein Fall von schwerer Perikarditis. In den Fällen von Karzinom schien

bei ausgesprochener Kachexie auch eine stärkere Verminderung des Komplementgehaltes des Blutserums öfters aufzutreten.

Der Gehalt an Komplementen in pleuritischen Exsudatflüssigkeiten schien, wie unsere früheren Untersuchungen lehrten, grösseren Schwankungen unterworfen; in zwei Fällen vermochte nicht einmal ein Zusatz von 0,8, resp. 1,0 ccm den Amboceptor zu reaktivieren; desgleichen reaktivierten zwei Aszitesflüssigkeiten, die zur Kompletierung benutzt wurden, die Mischung Ochsenblut mit inaktiviertem Kaninchenserum nicht. In anderen Fällen wieder war die komplementäre Fähigkeit der Körperflüssigkeiten intensiver wie die des entsprechenden Blutserums.

Über den Ursprung der Komplemente.

Die Untersuchungen über den Ursprung der Komplemente führen uns zu *Metchnikoffs* Anschauungen zurück. *Metchnikoff*, der offenbar unter den Alexinen die Komplemente *Ehrlichs* versteht, unterscheidet für jede Tierspezies zwei verschiedene Alexine: Die im wesentlichen auf animale Zellen wirkende, im Blutserum und lymphatischen Organen, Netz- und Mesenterialdrüsen, enthaltene Makrozytase und die Bakterien zerstörende Mikrozytase, das Alexin der Mikrophagen.

Metchnikoff und seine Schüler haben über die Wirkungen dieser beiden Unterarten der Phagozyten zahlreiche Untersuchungen angestellt, die wenn auch keine vollkommene, so doch eine typische Spezifität der beiden Alexine beweisen sollen. *Tarassevitch* fügte spezifische Immunkörper zum Extrakt mikrophagenhaltiger Kaninchenexsudate und erhielt keine Lösung der roten Blutkörperchen, während die Mikrozytase Bakterien gegenüber wirksam war.

Metchnikoff liess nicht allein die Annahme einer einheitlichen Wirkungsweise der Phagozyten fallen, er ging auf experimentelle Untersuchungen gestützt selbst soweit, dass er auch den Mikrophagen für seltene Fälle die Fähigkeit, auch rote Blutkörperchen, Spermatozoen und andere animalische Zellen zu ergreifen und zu verdauen zusprach und andererseits die Möglichkeit, dass Makrophagen auch Bakterien zu zerstören imstande seien, zugab. In den Mikrophagen muss danach nach *Metchnikoff* eine geringe Menge von Makrozytase enthalten sein, wenn man nicht annimmt, dass die Mikrozytase bei länger dauernder Einwirkung zur Auflösung der zelligen Elemente geeignet wird.

Wir haben die entgegengesetzten Anschauungen der deutschen

Schule über die Pluralität der Komplemente und die der französischen Schule (*Bordet*) über die Einheitlichkeit der Komplemente bereits im vorigen Abschnitt besprochen. *Metchnikoff*, der eine Dualität der Komplemente annimmt, suchte diese Dualität mit *Bordets* Versuchen in Einklang zu bringen, indem er supponiert, dass die körperlichen Elemente, wenn sie sich erst mit den spezifischen Immunkörpern verbunden haben, die Fähigkeit gewinnen, nicht nur das sie verdauende Alexin an sich zu ketten, sondern auch ein anderes Alexin zu absorbieren, das, ohne die Blutkörperchen aufzulösen, mit denselben jedoch eine Bindung eingeht.

Nach *Metchnikoffs* Anschauung sind die Alexine zu den löslichen Fermenten zu rechnen, die von den Phagozyten unter gewöhnlichen Lebensbedingungen nicht sezerniert werden. Erst durch mancherlei Schädigung der Leukozyten intra vitam und durch künstliche Eingriffe wird ein Teil des Alexins sezerniert. *Metchnikoff* zieht dabei zum Vergleich die Tätigkeit der Amöben heran. Wie die Amöben ihre Beute mittelst der Amöbendiastase auflösen, so verdauen die weissen Blutkörperchen die aufgenommenen Substanzen, Bakterien oder animale Zellen, durch die Zytase. Diese wird nach *Metchnikoff* durch ein ähnlich der Amöbendiastase zu den Trypsinen gehöriges Ferment vorgestellt, das in schwach saurer, neutraler oder schwach alkalischer Lösung wirken soll und durch grosse Wärmeempfindlichkeit — im Wasserbad bei 55—56° C wird das Alexin zerstört — charakterisiert ist. *Metchnikoff* stellt sich den Vorgang der Produktion der Alexine so vor: In den Gefässbahnen, in serösen Höhlen erleiden die Leukozyten, sobald Bakterien in einen immunen Organismus gebracht werden, Veränderungen, die zur Abgabe von Alexin führen. In anderen Fällen, wo die Leukozyten mehr geschützt liegen und durch die Bakterieninvasion nicht wesentlich geschädigt werden, findet auch keine extrazelluläre Zerstörung statt, es kommt vielmehr zur Phagozytose, die Bakterien werden in den Phagozyten verdaut. In beiden Fällen werden die Bakterien in granula verwandelt.

Danach nimmt *Metchnikoff* als Sitz und Ursprung des Alexins die Phagozyten an und führt die sämtlichen Phänomene der Immunität auf die intrazellulären Fermente der Leukozyten zurück.

Der Beweis, dass die Leukozyten allein Komplementspender sind, ist aber durch *Metchnikoffs* Untersuchungen bisher nicht erbracht. Wie eigene Versuche und die anderer Autoren zeigen, ist zudem nicht der einwandfreie Nachweis zu liefern, dass die Leukozyten imstande sind, ausser der endozellulären fermentativen Wirkung

komplementartige Fermente an die Gewebsflüssigkeiten abzugeben. Es ist bisher nicht gelungen, die humorale und zelluläre Immunitätstheorie auf experimenteller Basis in Einklang zu bringen.

Die Anschauung, dass den Phagozyten allein die Rolle als Komplementspender zufalle, wurde durch die Untersuchungen, die komplementäre Wirkung in anderen Zellarten fanden, eingeschränkt. Es lag die Annahme immerhin nahe, dass die Erythrozyten selbst, die als Objekte der lytischen Serumwirkung verwandt wurden, einen gewissen Vorrat an Komplement in sich bergen könnten. *Ehrlich* nahm in seinen grundlegenden Untersuchungen über die Hämolyse an, dass die roten Blutkörperchen abgesehen von der chemischen Funktion des Hämoglobins für den Sauerstoffaustausch noch andere, bisher übersehene Funktionen ausübten. Dass nun in der Tat auch den Erythrozyten komplementartige Wirkungen zukommen können, gelang *P. Kyes* zuerst in einwandfreier Weise nachzuweisen. *Kyes* machte die Beobachtung, dass Meerschweinchenblut durch Kobragift gelöst wurde, ohne eines passenden komplementhaltigen Serum zu bedürfen. Eine zweite Beobachtung, dass rote Blutkörperchen, die sich in schwachen Giftlösungen lösen, in stärkeren nicht gelöst werden, führte *Kyes* zu der Vermutung, dass bei grossen Amboceptormengen (enthalten im Kobragift) durch Ablenkung der in den Erythrozyten sich befindenden Komplemente die Lösung gehemmt würde. So behandelte *Kyes* Blutkörperchen mit sehr starken Giftlösungen und stellte ein Ausbleiben der Lösung fest. Wurde nun zentrifugiert und die Sedimente mit physiologischer Kochsalzlösung ausgewaschen, so erfolgte prompte Lösung, wenn geeignete Komplemente zugesetzt wurden. Durch Wasser gelöste Blutkörperchen waren nach *Kyes* Versuchen imstande, Komplementwirkung auf das Kobragift bei den Blutkörperchen auszuüben, die durch Kobragift allein nicht gelöst wurden. *Kyes* nannte die in Erythrozyten nachgewiesenen aktivierenden Substanzen Endokomplemente. Gegen thermische Einflüsse waren diese Endokomplemente etwas resistenter wie die Serumkomplemente, indem sie erst bei halbstündigem Erwärmen auf 62° C inaktiviert wurden. Mit dem experimentellen Nachweis von Endokomplementen in den Erythrozyten verbindet sich die räumliche Vorstellung, dass Receptoren und Komplemente in den Blutscheiben zugleich vorhanden sein können. In den Fällen, in denen die Erythrozyten direkt lösbar waren, musste angenommen werden, dass das Endokomplement frei in den Körperchen enthalten war, während in anderen Erythrozyten

wieder Endokomplemente nicht in disponibler Form vorhanden waren und erst beim Auflösen des Blutes in die aktive Form übergingen.

Der Nachweis von Endokomplementen in den Erythrozyten musste danach die Annahme einer ausschliesslichen Komplementproduktion durch die Leukozyten einschränken. Einen weiteren Einwand lieferte der Befund von Endokomplementen in den roten Blutscheiben gegen die *Bordet*sche Ansicht einer blossen Sensibilisierung der Zellen durch den Amboceptor. Denn in diesen Fällen befinden sich die Komplemente, die das Blutkörperchen zerstören können, schon von vorneherein in demselben, bevor der Amboceptor hinzutritt, und schädigen die Erythrozyten in keiner Weise. „Erst dann tritt die Schädigung ein, wenn eine bestimmte organische Beziehung zwischen Komplement und Protoplasma durch Vermittelung des Amboceptors hergestellt ist.“

Die Gewinnung der in den Leukozyten vorhandenen komplementartigen Substanzen stiess auf grössere Schwierigkeiten. Bei der labilen Natur der Serumkomplemente erscheint es verständlich, dass alle gröberen mechanischen, thermischen oder chemischen Gewinnungsmethoden wenig Erfolg bieten.

Wir sind von der wohl allgemein akzeptierten Anschauung ausgegangen, dass die Antikörperbildung als ein zellulärer Sekretionsprozess anzusehen ist. Der Prozess der Antikörperauslösung in der sekretionsfähigen Zelle entzieht sich experimentellen Forschungen. Ausser der Hypothese *Ehrlichs*, dass das lebende Protoplasma Seitenketten oder Receptoren besitzt, die zu bestimmten Gruppen der spezifischen Nährstoffe eine maximale chemische Verwandtschaft haben und sie daher an die Zelle verankern, haben wir keine eingehendere Erkenntnis. Es müssen jedenfalls äusserst labile Zellelemente sein, die mit einer individuell differenzierten Aufnahmefähigkeit ausgerüstet sind.

Es war darum von vornherein vorauszusehen, dass die Versuche scheiterten, die Komplemente rein und unverändert aus den Zellen zu erhalten.

In Analogie mit den Fermenten würden wir Endokomplemente von den einfach sezernierten Komplementen zu differenzieren haben. Die *Metchnikoff*schen Anschauungen über das Alexin erscheinen in Analogie mit den Fermentbegriffen leichter verständlich. Nach *Metchnikoff* würde die erste und wesentlichste Wirkung des fermentativ wirkenden Vacuolensaftes der Phagozyten sich intrazellulär abspielen, während eine Sekretion nach aussen nur unter besonderen Verhältnissen einträte. In diesen Fällen handelt es sich darum, das Verhältnis der Zellvitalität

zur enzymatischen Wirkung festzustellen. Das Studium der Hefenenzyme, die ausser der stärkespaltenden Diastase noch ein oder mehrere Fermente nach Behandlung mit physikalischen oder chemischen Mitteln abgeben, wäre auch für die Komplementgewinnung aus Körperzellen vorbildlich. Eine direkte Beobachtung des Sekretionsvorganges ist naturgemäss unmöglich.

Bleiben wir bei dem Vergleich mit den Fermenten, so kann noch in Erwägung gezogen werden, dass die fermentähnliche Wirkung der Komplemente innerhalb der Zellen oder unmittelbar nach der Sekretion nicht an eine aktiv wirksame Substanz gebunden ist, sondern sich analog der Trypsin- und Pepsinsekretion im Vorstadium eines Zymogens befindet und erst innerhalb der Blutbahn oder etwa beim Durchtritt durch die Zellhülle eine besondere Aktivierung erfährt.

Wenn der Sekretionsprozess an die Vitalität der produzierenden Zelle gebunden ist, so ist anzunehmen, dass die Versuche, aus Leukozyten oder Organzellen Komplemente zu erhalten, in Frage gestellt sind, da mit der mechanischen Zertrümmerung der Zelle, noch eher mit chemischen oder thermischen Mitteln die labile Substanz leicht in ihrer vollen Wirksamkeit geschädigt oder gar zerstört werden muss.

Die ersten Untersuchungen über den Sitz und den Entstehungsprozess der Komplemente fallen mit dem Studium der Alexine zusammen; wir müssen daher auf die Beobachtungen älterer Autoren über die Entstehung der Alexine kurz eingehen. Die *Metchnikoff*sche Schule nahm die Idee zum Mittelpunkt, dass den Leukozyten die Fähigkeit der Alexinproduktion zu vindizieren sei. *Hankin* (90), darauf *Kanthak* und *Hardy* (91), die allerdings der Quelle der bakteriziden Kraft der Sera nachgingen, wollten diese als Sekretionsprodukt der eosinophilen Leukozyten erkannt haben, eine Theorie, die mit den Tatsachen in vollkommenem Widerspruch steht und allgemein verlassen ist. Erst die Versuche *Buchners* und *Hahns* (92) traten der Gewinnung von bakterizid wirksamen Stoffen aus den Leukozyten näher. Aus steril gewonnenen abgetöteten Leukozyten stellten sie Extrakte her, die eine stärker bakterizide Wirkung als das Blutserum ausübten. Die Herstellung von Leukozytenextrakten wurde denn in mannigfacher Weise variiert; von *Bail* (93) durch Verwendung des Leukozyten auflösenden Leukocidins, von *v. d. Velde* (94) durch Behandlung der Blutkörperchen mit destilliertem Wasser, durch Zerreiben derselben mit sterilem Sandpulver und Auspressen unter hohem Druck nach *Buchner* und *Hahn*.

Wir haben eine grössere Reihe von ähnlichen Versuchen angestellt, um aus den Leukozyten bei möglichst schonender Behandlung komplementhaltige Extrakte zu gewinnen. Bisher schlugen unsere Versuche fehl: weder durch Verreiben mit sterilem Sand, durch Schütteln mit destilliertem Wasser, durch Zerreiben mit flüssiger Luft von Kaninchen- und Hundeleukozyten erhielten wir Extrakte, die entsprechend den Serumkomplementen imstande waren, aktivierend zu wirken. Wir konnten bisher nur die Angabe *Schattenfrohs* (95) bestätigen, der eine grössere Hitzebeständigkeit der bakteriziden Substanzen der Leukozyten konstatierte.

Aus allen diesen Versuchen mit künstlich gewonnenen Leukozytenextrakten ergaben sich keine Schlüsse auf eine Identität der Alexine des Blutes und der aus den Leukozyten gewonnenen Schutzstoffe. Wir glauben, dass durch diese meist auf mechanischem Prinzip beruhenden Prozeduren einer künstlichen Gewinnung der Komplemente differente Substanzen aus den Leukozyten ausgelöst werden, autolytisch entstehende Fermente, nucleinhaltige Protoplasmabestandteile und vielleicht auch echte Sekretionsprodukte.

Die digestive Wirkung der Leukozyten auf Bakterien und animale Zellen ist eine zu summarische, so dass einzelne Phasen des Zerstörungsaktes nicht spezialisiert werden können. *Metchnikoff* betont nur, dass die Bakterienverdauung innerhalb der Leukozyten in einem schwach sauren Medium vor sich geht, jedoch auch in einem alkalischen auftreten kann. Er bringt seine Zytase in Analogie mit dem Trypsin, dem Papain, der Amöbendiastase, der Actinodiastase. Die Alexine werden von den Phagozyten produziert, jedoch erst nach der Phagolyse an die Gewebssäfte abgegeben. *Metchnikoff* nahm daher die Bezeichnung *Hahns* und *Gerets* (96), die diese Forscher für die proteolytischen Fermente der Bierhefe angaben, auf; er rechnet die Alexine zu den Endoenzymen. Entsprechend der Einteilung der Phagozyten in Mikrophagen und Makrophagen isolierte *Gengou* (97) auf eine Aufforderung *Metchnikoffs* aus beiden Leukozytenarten different wirksame Extrakte: Die bakterizid wirkende Kraft des Mikrophagenextraktes war stets grösser als die des entsprechenden Blutserums. Erhitzen auf 50° C führte zur Zerstörung der bactericiden Fähigkeit, ähnlich wie die bakterizide Serumwirkung bei der gleichen Temperatur aufgehoben wird. Dagegen enthielten die Makrophagenextrakte Fermente, die vorwiegend animalische Zellen vernichteten.

Wir haben die *Gengou*schen Versuche in einer allerdings be-

schränkten Anzahl von Experimenten nachgeprüft. Kaninchen wurden Gluten-Kaseinkapseln intrapleural injiziert, um mikrophagenhaltige Extrakte zu erhalten. In der Tat erwies sich der Extrakt aus diesen Leukozyten etwas wirksamer als das Blutserum gegenüber Kolibazillen. Dagegen konnte eine komplementähnliche Qualität in diesen Extrakten nicht nachgewiesen werden.

Metchnikoff nimmt, wie wir erwähnten, an, dass seine Alexine erst nach dem Absterben der Phagozyten oder bei pathologischen Zuständen sezerniert werden. Wie die Versuche von *Latschtschenko* (98) und von *Trommsdorff* (99) ergaben, kann man aber auch aus den lebenden Leukozyten Alexine erhalten; wir haben also die Möglichkeit einer freien Sekretion ohne Absterben der Zelle. *Metchnikoff* schrieb den Übergang von Alexin der partiellen Auflösung der abgetöteten Leukozyten zu und will die Theorie der Sekretion von Alexinen durch die Leukozyten oder andere Zellarten nicht anerkannt wissen, da diese weder im Plasma des Blutes, noch im Plasma der Exsudate zirkulieren sollen.

Dass den Leukozyten eine erhebliche Mitwirkung bei der Komplementproduktion in der Tat zukommt, scheint keinem Zweifel mehr zu unterliegen. Dafür sprechen noch Experimente von *Wassermann* (100), *Donath* und *Landsteiner* (101), die nachwiesen, dass die Injektion von Leukozyten eine Produktion von Antikomplementen hervorrief. Die Versuche aus dem *Metchnikoff*schen Laboratorium beweisen jedoch lediglich das Vorkommen von bakteriziden Substanzen in den Leukozyten, während alle Experimente, aus den Leukozyten Komplemente zu gewinnen, die zur Aktivierung hämolytischer oder bakterizider Amboceptoren dienen, bisher fehlgeschlagen sind.

Im Bilde der Sekretionstheorie der Antikörper würden die Leukozyten nach *Metchnikoffs* Anschauung in Analogie mit den Drüsenzellen zu setzen sein, die nur durch ihren Zerfall intrazelluläre Bestandteile auf von aussen wirkende Reize abzugeben imstande wären. Es ist jedoch ebensowohl möglich, dass auch eine extrazelluläre Zellsekretion erfolgen könnte, die ein im Protoplasmainnern vorgebildetes und durch den einwirkenden Reiz modifiziertes Element durch die Zelle passieren liesse, ohne dass der Reizgrad hierbei so intensiv wäre, dass eine Auflösung der Zelle eintreten müsste.

In bakteriellen Kulturflüssigkeiten finden wir einerseits Zellsekretionsprodukte, die echten Toxine, aufgespeichert, andererseits eine Anhäufung von Zellbestandteilen, die durch autolytische Fermentprozesse aus den abgestorbenen Zellen als intrazelluläre Enzyme aq-

gestossen sind. Dem analog dürften wir auch eine zelluläre Sekretion im Organismus supponieren, bei der wir eine intrazelluläre und extrazelluläre Sekretionsphase differenzieren, die von verschiedenen Zellen je nach der Einstellungsmöglichkeit auf die Intensität und Art des Reizes mehr den einen oder anderen Prozess in Erscheinung bringen.

Schwerer beweisbar noch als die Vorstellung einer Antikörperproduktion durch die Leukozyten und noch komplizierter als die Methoden zur Gewinnung dieser zellulären Sekretionselemente waren die Hypothesen über die Antikörperentstehung in Organzellen und die Versuche, aus den Organextrakten die Antistoffe zu erhalten.

Über die hämolytischen Eigenschaften von Organextrakten hat zuerst *Metchnikoff* einige Angaben gemacht. Er untersuchte makrophagenhaltige Organe, wie die Lymphdrüsen des Netzes, Mesenteriallymphdrüsen, Milz von Meerschweinchen auf ihre hämolytische Wirkungskraft gegenüber Gänseblut und konstatierte teils stärkere, teils schwächere Hämolyse. Das Serum von Meerschweinchen löste dagegen die Gänsebluterythrozyten nicht. Von anderen Organen erwies sich nur Pankreas ausgesprochen hämolytisch, Speicheldrüsen zeigten schwächere Wirksamkeit, während Knochenmark, Leber, Niere, Hirn, Rückenmark, Hoden, Ovarien, Nebenniere unwirksam waren. Die hämolytische Substanz charakterisierte *Metchnikoff* als Makrozytase.

Shibayama (102) erzielte Hämolyse mittelst Milz- und Lymphdrüsenextrakten von Meerschweinchen auf Hundeblut. Er identifizierte diese hämolytischen Organsubstanzen mit den spezifischen Hämolysinen des Serums. Ebenso konstatierte *Klein* (103) hämolytische Wirkung mittelst Pankreasextrakt, in seltenen Fällen löste auch Nieren- und Darmschleimhautextrakt die Erythrozyten auf. *Tarassevitsch* (104) vervollständigte die Untersuchungen *Metchnikoffs* und erhielt nur mit makrophagenhaltigen Organen und Extrakten aus den Verdauungsdrüsen hämolytische Stoffe. Nach Erwärmen der Extrakte auf 58 bis 62° verschwand die hämolytische Fähigkeit. *Tarassevitsch* identifizierte daher die hämolytische Substanz der Organextrakte mit den „Cytasen“ des Serums, speziell mit der Makrozytase *Metchnikoffs*.

Korschun und *Morgenroth* (105) prüften diese Angaben von *Tarassevitsch* nach und kamen zu Ergebnissen, die im wesentlichen mit unseren eingehenden Untersuchungen übereinstimmten. Möglichst frisch bereitete Extrakte von tierischen Organen — vorzugsweise wurden Organe von Meerschweinchen, Hund, Ochsen, Kaninchen benutzt —, die durch sorgfältiges Zerreiben, Schütteln und Ausziehen mit phy-

siologischer Kochsalzlösung gewonnen waren, wurden in verschiedenen Mengenverhältnissen zu Blutkörperchenaufschwemmungen einzelner Tierarten zugesetzt und die Lösungsverhältnisse beobachtet.

Nur die Extrakte aus Magen- und Darmschleimhaut, Pankreas, häufiger auch aus Milz erwiesen sich als hämolytisch wirksam. Gewöhnlich trat Lösungsfähigkeit nur bei grösseren Zusatzdosen der Extraktflüssigkeiten auf, zuweilen wirkten die Organextrakte für die Blutart eines bestimmten Tieres hämolytisch, während ein zweites, anderes Organ desselben Tieres sich auch in höheren Zusatzdosen als nicht lösend erwies.

Gewisse spezifische Wirkungen der Organextrakte eines Tieres auf andere Spezies waren unverkennbar. Häufiger konnte auch eine hämolytische Wirkung einzelner Organextrakte auf die Blutkörperchen der eigenen Spezies beobachtet werden, wobei allerdings meist grössere Extraktmengen zur Lösung notwendig waren.

Im wesentlichen stimmten diese Versuchsresultate mit den Angaben von *Korschun* und *Morgenroth* überein. Auch unsere Organextrakte erwiesen sich ohne Unterschied der Präparationsmethode als alkohollöslich und koktostabil und unfähig, Antikörperwirkungen nach Injektionen auszulösen.

Echte Komplementwirkungen wurden mittelst dieser Organextrakte im Gegensatz zu Untersuchungen von *Levaditi* nicht erhalten.

Die Versuche scheiterten daran, dass mit der angewandten groben Technik stets ein Gemisch von Produkten, in der Hauptsache gelöste Zellproteine, erhalten wird, welches eine Trennung von thermolabilen und thermostabilen Komponenten der hämolytischen Organextrakte nicht zulässt. Neueren Untersuchungen von *Landsteiner* und *Ehrlich* gelang es allerdings, Komplementwirkung in aufgekochten Extrakten von menschlicher Milz insofern nachzuweisen, als die so behandelten Milzauszüge bei der Kobragifthämolyse als Komplemente wirkten.

Über Komplementablenkung.

Das Phänomen der Komplementablenkung wurde 1901 von *Neisser* und *Wechsberg* (107) entdeckt. Bei bakteriziden Reagenzglasversuchen fiel beiden Forschern auf, dass die Abtötung der Bakterien trotz der Anwesenheit der entsprechenden Immunkörper und Komplemente dann ausblieb, wenn ein relativ grosser Überschuss von Immunkörpern vorhanden war. Zur Erklärung dieser Befunde, die bei verschiedenen Bakterienarten mit stets gleichen Versuchsresultaten

erhoben wurden, nahmen *Neisser* und *Wechsberg* an, dass bei bestimmten Aviditätsverhältnissen ein Überschuss von Immunkörpern ablenkend und gewissermassen verdünnend auf das hinzugefügte Komplement wirke, so dass das Komplement sich dann nicht mehr mit den an die Bakterien verankerten Immunkörpern verbindet, sondern mit den freien, überschüssigen Immunkörpern, während die an die Bakterien gebundenen Immunkörper komplementfrei bleiben. Die bakterizide Wirkung des Immunserums, die nach *Ehrlich* und *Morgenroth* nur mit Hilfe der an die Immunkörper verankerten Komplemente möglich ist, bleibt in diesem Fall aus.

Die wenigen Einwände, die gegen dies Phänomen vorgebracht wurden, haben exakte Kontrolluntersuchungen von *Neisser* und *Wechsberg* wie von *Lipstein* (108) entkräftet. Weder durch das mechanische Moment der Agglutination wird die Komplementablenkung vorgetäuscht, noch die *Metchnikoff*sche Ansicht, dass die Komplementablenkung auf normal vorkommende Antizytase (= Antikomplement) oder auf immunisatorisch erzeugte Antikomplemente zurückzuführen sei, wie *Gruber* (109) annahm, hat sich als zu Recht bestehend herausgestellt. Von *Lipstein* wurde einwandfrei nachgewiesen, dass der ablenkende Faktor des Immunserums der durch die Immunisierung entstandene spezifische Amboceptor ist.

Die Aviditätsverhältnisse zwischen der komplementophilen Gruppe des Amboceptors und dem Komplement spielen bei dem Phänomen der Komplementablenkung eine besondere Rolle. Nimmt so die Affinität der komplementophilen Gruppen des Amboceptors ab, sobald letzterer an die entsprechenden Zellreceptoren gebunden ist, so kann das hinzugesetzte Komplement die freien Amboceptoren, die noch über ungeschwächte Avidität verfügen, besetzen. Dadurch bleibt ein grosser Teil der verankerten Amboceptoren komplementfrei und die zellenzerstörende Wirkung des Immunserums ist gehemmt. Nimmt dagegen die Avidität der komplementophilen Gruppen des Amboceptors unter dem Einfluss der angelagerten Zellreceptoren zu, so erfolgt eine prompte Bindung der Komplemente an die stärker aviden, gebundenen Amboceptoren, während die freien überschüssigen Amboceptoren unbeeinflusst bleiben. In diesem Fall werden alle gebundenen Amboceptoren aktiviert und bewirken energische Cytolyse.

Da für das Zustandekommen der Komplementablenkung bestimmte Mengenverhältnisse zwischen Amboceptor und Komplement von Wichtigkeit sind, gelingt es, durch Ergänzung der jeweilig fehlenden Komponenten die Ablenkung aufzuheben. Einem wirksamen Immunserum wird

seine ablenkende Fähigkeit genommen, wenn man den einen Teil des Amboceptoren vorher durch zugesetzte Bakterienmassen absorbiert und mit diesen durch die Zentrifuge entfernt. Damit verschwindet der relative Amboceptorüberschuss des Immunserums, der die Ablenkung bedingt. Endlich gelingt es, die ablenkende Kraft des Immunserums auch durch Zusatz genügender Komplementmengen zum Schwinden zu bringen. In dem Fall ist für die verankerten Amboceptoren genügend Komplement vorhanden, um Bakteriolyse herbeizuführen.

Die Möglichkeit einer praktischen Bedeutung der Komplementablenkung schien aus Experimenten *R. Pfeiffers* hervorzugehen, die zeigten, dass aktiv hochimmunisierte Meerschweinchen nach der Injektion mässiger Virusmengen zugrunde gingen, obwohl das Herzblut der Kadaver in minimalen Dosen bei Übertragung auf neue Meerschweinchen die stärksten vibrionenauflösenden Effekte aufwies. Wir wissen jetzt, dass diese Erscheinung, die von *v. Behring* bei tetanusimmunen Pferden ebenfalls beobachtet wurde und als paradoxe Reaktion bezeichnet wird, durch die Überempfindlichkeit hochimmunisierter Tiere zustande kommt, wie im analogen Fall der mit Tuberkulin injizierte Tuberkulöse für die nach längerem oder kürzerem Zeitintervall von neuem injizierte kleinere oder gleiche Tuberkulindosis überempfindlich ist. Für diese Fälle scheint das Phänomen der Komplementablenkung eine besondere Rolle zu spielen und in der Tat tritt, wie ich in noch zu publizierenden Versuchen mitteilen werde, die Komplementablenkung in diesem Stadium der Überempfindlichkeit bei Tuberkulösen in Erscheinung.

Bei hochimmunisierten Tieren kann demnach infolge der starken Vermehrung der Immunkörper im Verhältnis zu der durch die Infektion nicht vermehrten Komplementmenge leicht Komplementablenkung durch die freien überschüssigen Immunkörper eintreten. Somit wäre der Schluss, dass eine zu grosse Menge von Immunkörpern bei kleinem Komplementgehalt zum Verlust der natürlichen Resistenz führen kann, experimentell begründet.

Bis zum Jahre 1902 war das Phänomen der Komplementablenkung als ein theoretisch interessantes Faktum der Immunitätslehre bekannt, bis in diesem Jahre *Gengou* (110) die Beobachtung machte, dass Komplement durch ein Präzipitat gebunden werden könne. *Gengou* wies darauf hin, dass beim Vorbehandeln von Tieren mit gelösten, zur Antikörperbildung führenden Eiweissstoffen (Serumeiweiss) die gleichen spezifischen Reaktionsprodukte entstehen wie bei der Vorbehand-

lung mit den morphologisch intakten Elementen, dass also neben den Präzipitinen auch Amboceptoren für den Eiweisskörper im präzipitierenden spezifischen Immunserum vorhanden seien. Die Wirkung dieser Amboceptoren dokumentiert sich dabei in der Weise, dass nach der Verankerung der Amboceptoren an ihre Gegenkörper Komplement gebunden wird. Daher beruht das Verschwinden des Komplements beim Zusammenmischen von präzipitierenden Seris auf der Gegenwart der spezifischen Amboceptoren für die Eiweissmoleküle des Serums.

Auch diese Untersuchungen *Gengous* führten zu keiner eingehenden Nachprüfung, erst 1905 lenkte *Moreschi* (111) wieder die Aufmerksamkeit auf die theoretische Bedeutung der Komplementablenkung. *Moreschi* zeigte, dass Komplementablenkung durch das Zusammenwirken einer Serumart und des entsprechenden Antiserums zustandekommt, wenn Amboceptor und Komplement, Serum und Antiserum in bestimmten quantitativen Verhältnissen gemischt werden. Die Untersuchungen *Moreschis* vervollständigte *Gay* (112) dahin, dass er das *Neisser-Wechsberg*sche Phänomen durch die spezifische Präzipitatbildung beim Zusammentreffen des bakteriolytischen Immunserums mit den von den Bakterien stammenden präzipitablen Substanzen zu erklären versuchte.

Bevor wir auf unsere Untersuchungen und die Erörterung der praktischen Bedeutung der Komplementablenkung für die Diagnostik der Infektionskrankheiten eingehen, heben wir die Grundprinzipien dieser Untersuchungsmethode nochmals hervor. Zwischen Antigen und Antikörper (= Amboceptor) besteht eine Bindungsavidität spezifischer Natur. Nach dem Eintritt dieser Bindung von Amboceptor und Antigen wird gleichzeitig vorhandenes Komplement mit in die Verbindung gezogen, d. h. an die komplementophile Gruppe des Amboceptors verankert. Wird im Versuch also ein bekanntes Antigen, z. B. Typhusbazillenextrakt, mit einem zu untersuchenden Serum, z. B. eines Typhus verdächtigen, gemischt, Komplement hinzugesetzt und das Komplement gebunden, so ist der Rückschluss erlaubt, dass in dem Serum ein für das bekannte Antigen passender Amboceptor vorhanden ist.

Um die Bindung des Komplements in der Mischung Antigen und Serum zu erkennen, verwendet man ein hämolytisches System, d. h. man setzt hämolytischen Amboceptor und eine Blutart zu, auf die der hämolytische Amboceptor eingestellt ist. Passen also in dem supponierten Fall Antigen und ein in dem untersuchten Serum vor-

handener Amboceptor zusammen, so wird Komplement absorbiert und vermag nicht mehr auf das hämolytische System zu wirken. Im anderen Fall bleibt das Komplement für den nachträglich hinzugesetzten hämolytischen Amboceptor verfügbar und Lösung der zugefügten Blutkörperchen tritt ein.

In der forensischen Praxis zum Nachweis von Menschenblut fand das neue Verfahren der Komplementablenkung bald Eingang. Es gelang *Neisser* und *Sachs* (113) bis zu $^1/_{100000}$ ccm Serummengen nachzuweisen. Einigermassen eingeschränkt wurde die Methode durch *Friedbergers* (114) Untersuchungen, der zunächst mittelst eines sehr hochwertigen Menschen-Antiserums noch die Serummenge von $^1/_{1000}$ Million eines Kubikzentimeters zum Nachweis brachte. Aber auch menschlicher Schweiss in einer Verdünnung von $^1/_{10000}$ ccm war noch imstande bei Zutritt von Menschen-Antiserum Komplementablenkung hervorzurufen.

Schütze (115) benutzte die Methode zum Nachweis der Herkunft von Hackfleisch und zur Entdeckung von Wurstverfälschung durch Zusatz minderwertigen Fleisches.

Die von *Neisser* und *Sachs* für die Eiweissdifferenzierung ausgebaute Komplementbindung fand eine weitere praktische Verwertung auf dem Gebiet der Infektionskrankheiten. *Wassermann* und *Bruck* (116) übertrugen die bisher für tierisches Eiweiss verwandte Versuchstechnik von *Neisser* und *Sachs* auf bakteriolytische Immunsera und gelöste Bakterienextrakte. Die Bedeutung dieser Versuchsmodifikation beruht darin, dass antigenhaltige Extrakte aus Bakterien wie aus spezifisch erkrankten Organen, also gelöste Bestandteile, zur Verwendung kommen im Gegensatz zu der *Bordet-Gengou*schen Methode, bei der Aufschwemmungen von Vollbakterien benutzt wurden. *Wassermann* und *Bruck* gelang so der Nachweis von Amboceptoren im Serum von mit differenten Bakterien infizierten Tieren. Ein weiterer Wert dieser *Wassermann-Bruck*schen Versuchstechnik liegt in der Ausdehnung der Methodik auf Infektionskrankheiten unbekannter Ätiologie, indem statt der Bakterienextrakte auch Organextrakte, die den unbekannten Erreger enthalten, verwendet werden können.

Zur Ausführung der Komplementablenkungsversuche ist die richtige Anlage des Experimentes, eine Reihe von genauen Kontrollversuchen von Wichtigkeit für die richtige Deutung der Ergebnisse. Zunächst ist für alle Versuche eine bestimmte Menge eines quantitativ austitrierten Amboceptors zu verwenden, um vergleichbare Resultate bei einer stets gleichmässigen Versuchstechnik zu erhalten. Des-

gleichen muss in allen Tabellen die gewählte Komplementmenge die gleiche bleiben. Ändern sich diese beiden Faktoren, so tritt, was *Rose* (117) nachweisen konnte, die Ablenkung weniger deutlich zutage. Nach *Roses* exakten Versuchen tritt die Ablenkung durch eine Kombination von Antiserum und Serum bei Zusatz der ca. 7 fach minimal lösenden Komplementmenge und sonst gleicher Versuchsanordnung erst bei 1000 mal grösserer Serummenge ein. Ebenso verschoben sich die quantitativen Verhältnisse, wenn statt der minimalen Amboceptormenge dreifache Dosen von ambozeptorhaltigem Serum benutzt wurden.

In einigen Versuchsreihen, die den Nachweis bakteriolytischer Amboceptoren im Kaninchenimmunserum zum Gegenstand hatten, konnten wir die Versuchsresultate *Roses* im wesentlichen bestätigen.

Ferner müssen bei der Verwendung von Organextrakten diese vollkommen frei von feinen korpuskulären Elementen sein, die sonst an und für sich schon Komplement binden können. Zu Kontrollversuchen müssen die Organextrakte, die zu prüfenden Sera, die Bakterienaufschwemmungen allein auf ihre komplementbindende Fähigkeit in jedem Falle verarbeitet werden.

Schon *Wassermann* und *Bruck*, danach *Weil* und *Nakayama* (118) betonten, dass auch die Extrakte verschiedener Bakterien, Tuberkulin, Organextrakte in höheren Konzentrationsgraden die Hämolyse roter Blutkörperchen durch Komplementabsorption zu hemmen imstande waren. Aufschwemmungen von Agarkulturen verschiedener Bakterien — B. typhi, B. vulgare, B. dysenteriae, B. coli —, lebende Bakterien selbst, die Filtrate dieser Bakterien hemmten nach unseren wie den damit übereinstimmenden Angaben von *Citron* (119) und *Axamit* (120) die Hämolyse bei grösseren Zusatzdosen. Je nach dem Alter der Kulturen, der Filtrate, der Präparationsmethode der Extrakte waren geringe Differenzen im Grad der Hemmung zu verzeichnen. Die Extrakte von gesunden Organen ergaben ebenfalls in Mengen von etwa 0,1 ccm und darüber analog den Bakterienauszügen eine mehr oder minder starke Hemmung der Hämolyse.

Auch die Sera gesunder und von an differenten Erkrankungen leidenden Individuen waren bei höheren Zusatzdosen befähigt, die Hämolyse zu verhindern. Wir haben bisher etwa 60 menschliche Sera auf ihr Komplementbindungsvermögen geprüft, und entsprechend der Art der Erkrankung stärkere und schwächere Hemmungsgrade unterscheiden können.

Wir haben ferner im Anschluss an Untersuchungen von *Wendelstadt* (121), von *Wassermann*, *Citron* und *Leva* (122) die Hemmung der

Hämolyse durch kolloidale Substanzen einer eingehenden Untersuchung unterzogen. In Übereinstimmung mit diesen Versuchen konstatierten wir, dass Peptone und Albumosenpräparate durch normales Kaninchenserum gebunden werden und die Hämolyse hemmen. Durch wiederholte Injektionen dieser Stoffe trat eine deutlich nachweisbare, wenn auch nicht übermässige und dauernde Anhäufung dieser bindenden Substanzen im Serum der behandelten Tiere auf.

Ferner konnten wir (123) experimentell feststellen, dass nach wiederholten Injektionen von Deuteroalbumose im Serum von Kaninchen hemmende Stoffe auftraten, die in Kombination mit Alttuberkulin wie Deuteroalbumose Komplemente zu binden imstande waren.

Über unsere Untersuchungen der Komplementabsorption durch kolloidale Substanzen in vivo und im Reagenzglas wird an anderer Stelle berichtet werden; wir können nach dem Ausfall der bisherigen Versuchsresultate jedenfalls feststellen, dass die Komplementbindung durch nichtspezifische Eiweissniederschläge von der durch spezifische Präzipitate verursachten zu differenzieren ist.

Um die Methodik an einigen Beispielen zu erläutern, führen wir drei Tabellen, die die Komplementablenkung bei Abdominaltyphus zeigen, an.

Zur Ausführung der Versuche benötigen wir einen wässerigen Extrakt aus Typusbazillen, das Serum eines Typhuskranken und normales Meerschweinchenserum als Komplement. Als hämolytisches System verwandten wir ein auf Hammelblut eingestelltes Kaninchenserum, das noch in Mengen von 0,003 ccm bei genügendem Komplementzusatz Hammelerythrozyten zur Lösung brachte.

Den wässerigen Auszug von Typhusbazillen gewannen wir, indem wir eine Aufschwemmung von Typhusbazillen bei 60° abtöteten, zentrifugierten, den aus Bazillen bestehenden Bodensatz trockneten und die getrocknete Bazillenmasse im Achatmörser unter tropfenweisem Zusatz von physiol. Kochsalzlösung sorgfältig zerrieben. Wir erhielten so nach Auffüllung mit 0,875 % Kochsalzlösung eine leicht opaleszierende Flüssigkeit.

Antigen und Antikörper, die im Typhusserum enthalten waren, wurden nun in abgestuften Quantitäten gemischt, Komplement hinzugesetzt und eine Stunde bei Zimmertemperatur stehen gelassen, um Bindung des Komplements herbeizuführen. Die Bindung des Komplements wird dann dadurch nachgewiesen, dass man nach der einstündigen Bindung der Mischung das auf Hammelblut eingestellte Kaninchenserum und zu jeder Probe 1 ccm einer 5 % Hammelblutaufschwemmung hinzufügt. Ist das Komplement durch die Mischung

Antigen und Amboceptor (im Typhusserum) verankert, so findet der nachträglich mit seinen spezifischen Blutkörperchen zugesetzte hämolytische Amboceptor kein Komplement zur Kompletierung mehr vorrätig und die Hämolyse der Erythrozyten bleibt aus. Der Eintritt oder die Hemmung der Hämolyse beweist uns, ob Komplement gebunden wurde oder aber diese Bindung nicht möglich war. Aus der Hemmung der Hämolyse schliessen wir, dass im Typhusserum spezifische Amboceptoren vorhanden sind, wenn zu gleichbleibenden Extraktmengen abgestufte Quantitäten von Typhusserum hinzugesetzt waren. Waren dagegen zu gleichbleibenden Mengen Typhusserum abgestufte Quantitäten vom Extrakt hinzugefügt, so ist der Schluss, dass spezifische bazilläre Extraktstoffe im Typhusserum vorhanden sind, gerechtfertigt.

Wir lassen unsere drei Tabellen folgen.

I. Das Typhusserum stammt von einem seit etwa 10 Tagen an Abdominaltyphus erkrankten Menschen. Im Blut sind Typhusbazillen nachzuweisen. Widal ist negativ. Die klinischen Symptome sprechen für Typhus.

Menschen-Typhusserum	Typhus-immunserum vom Kaninchen	Komplement	hämolyt. Amboceptor	Hammelblut	Resultat
0,5	0,1	0,1	0,003		0
0,3	„	„	„		0
0,2	„	„	„		0
0,1	„	„	„		0
0,08	„	„	„		0
0,05	„	„	„		0
0,03	„	„	„		0
0,01	„	„	„		0
0,005	„	„	„	1 ccm 5%	Spur
Typhus-extrakt	**Menschen-Typhusserum**				
0,1	0,08	„	„		0
„	0,05	„	„		0
„	0,03	„	„		0
„	0,01	„	„		Spur
„	0,005	„	„		„

	Typhus-extrakt	Menschen-Typhusserum	Komplement	hämolyt. Amboceptor	Hammelblut	Resultat
Kontrollen	1,0	—	„	„	1 ccm 5%	0
	0,5	—	„	„		fast vollst.
	0,3	—	„	„		bis stärker vollst.
	—	1,0	„	„		0
	—	0,5	„	„		0
	—	0,3	„	„		fast vollst.
	—	0,1	„	„		vollst.
	—	—	„	„		vollst.

Der Versuch demonstriert, dass sowohl spezifische Amboceptoren wie Extraktivstoffe von Typhusbazillen im Serum durch die Bindung des Komplements nachgewiesen werden konnten.

II. Typhusserum stammt von einem seit 4 Tagen an typhusverdächtigen Symptomen erkrankten Mädchen. Widal negativ. Im Blut Typhusbazillen.

Menschen-Typhusserum	Typhus-immunserum vom Kaninchen	Komplement	hämolyt. Amboceptor	Hammelblut	Resultat
1,0	0,1	0,1	0,003	1 ccm 5%	0
0,5	„	„	„		0
1,3	„	„	„		0
0,1	„	„	„		0
0,08	„	„	„		0
0,05	„	„	„		0
0,03	„	„	„		0
0,01	„	„	„		Spur
0,105	„	„	„		stärker
Typhus-extrakt	**Menschen-Typhusserum**				
0,1	0,08	„	„		0
„	0,05	„	„		0
„	0,03	„	„		Spur
„	0,01	„	„		stärker
„	0,005	„	„		fast vollst.

	Typhus-extrakt	Menschen-Typhusserum	Komplement	hämolyt. Amboceptor	Hammelblut	Resultat
Kontrollen	1,0	—	"	"		0
	0,5	—	"	"		stärker
	0,3	—	"	"		vollst.
	0,1	—	"	"		vollst.
	—	1,0	"	"	1 ccm 5 %	0
	—	0,5	"	"		Spur
	—	0,3	"	"		vollst.
	—	0,1	"	"		vollst.
	—	—	"	"		vollst.

III. Typhusserum stammt von einer Typhusrekonvaleszentin in der 4. Woche. Widal bei 1:200 noch stark +. Kein Fieber.

Menschen-Typhusserum	Typhus-immunserum vom Kaninchen	Komplement	hämolyt. Amboceptor	Hammelblut	Resultat
1,0	0,1	0,1	0,003		0
0,5	"	"	"		0
0,3	"	"	"		0
0,1	"	"	"		0
0,05	"	"	"		0
0,03	"	"	"		0
0,01	"	"	"		0
0,005	"	"	"		0
0,003	"	"	"		Spur
0,001	"	"	"		fast vollst.
Typhus-Extrakt	**Menschen-Typhusserum**				
0,1	0,05	"	"		0
"	0,03	"	"		0
"	0,01	"	"		0
"	0,005	"	"		stärker
"	0,003	"	"		vollst.
"	0,001	"	"		vollst.

	Typhus extrakt	Menschen-Typhusserum	Komplement	hämolyt. Amboceptor	Hammelblut	Resultat
Kontrollen	1,0	—	"	"		0
	0,5	—	"	"		stärker
	0,3	—	"	"		vollst.
	0,1	—	"	"		vollst.
	—	1,0	"	"		0
	—	0,5	"	"		stärker
	—	0,3	"	"		fast vollst.
	—	0,1	"	"		vollst.
	—	—	"	"		vollst.

Die Versuche II und III bringen eine Bestätigung des I. Versuches. In zwei weiteren Versuchen waren die Ergebnisse weniger günstig. Wir glauben jedoch diese beiden ungünstigen Versuchsergebnisse auf Änderungen in der quantitativen Zusammensetzung unseres Systems zurückführen zu dürfen.

Die Anwendung der Methode der Komplementablenkung scheint daher nach unseren Befunden für die Diagnostik des Abdominaltyphus mit Erfolg verwertbar.

Nicht nur beim Abdominaltyphus, auch in anderen Infektionskrankheiten wurde bald nach der ersten Publikation von *Wassermann* und *Bruck*, die sich auf den Nachweis minimaler Quantitäten gelöster Bakteriensubstanzen und ihrer korrespondierenden Antikörper bezog, die Methode der Komplementablenkung in die Untersuchung gezogen. So wurde mit mehr oder weniger gutem Erfolg die Komplementbindung in Fällen von Meninokokkenerkrankungen, bei Miliartuberkulose, bei Keuchhusten, bei Staphylomykosen, bei Gonokokkenaffektionen, bei Pneumonie konstatiert. Zum Teil sind jedoch diese Versuche noch zu wenig zahlreich, zum Teil in ihren Resultaten noch zu widersprechend, um eine allgemeinere Verbreitung dieser Methode bei Infektionen zu ermöglichen. Geringeren Wert können nach unserem Ermessen die Versuche beanspruchen, die beweisen sollen, dass bei Masern und Scharlach spezifische Antistoffe im Serum zu finden sind. Die Methode in diesen Fällen war vollständig analog der von *Wassermann* zur Serodiagnostik der Lues angegebenen Untersuchungsweise: Organextrakte der an Scharlach resp. Keuchhusten verstorbenen Kinder werden in abgestuften Quantitäten mit dem Serum der an diesen Erkrankungen leidenden Kinder zusammengebracht und Komplement hinzugesetzt. Nach halbstündigem Ver-

weilen bei 37° C oder einstündigem Stehenlassen bei Zimmertemperatur wird das hämolytische System hinzugefügt und je nach dem Fehlen oder dem Eintritt der Lösung Antigen resp. Antikörper nachgewiesen. Zur Kontrolle werden Extrakte normaler Organe und normale Sera verwandt. Von besonderem Interesse ist nach einzelnen Versuchsergebnissen, dass die Reaktion am stärksten bei Verwendung des Extrakts der Organe ist, die hauptsächlich Sitz der pathologischen Veränderungen sind. So erhält man bei Keuchhusten mit dem spezifischen Lungenextrakt, bei Lues mit Leber- und Milzextrakt infolge der stärkeren Beteiligung dieser Organe besonders schöne Resultate. Doch alle diese Untersuchungen bedürfen noch eingehenderer Nachprüfung, exakten Studiums der Fehlerquellen und eines weit zahlreicheren Materials, um Anspruch auf praktische Verwertung und auf klinisch diagnostische Schlüsse erheben zu können.

Eine lebhafte Diskussion folgte der von *Wassermann*, *Neisser* und *Bruck* begründeten Serodiagnostik der Lues. Allerdings wandte sich das Interesse im Verlauf dieser biologischen Untersuchungen mehr dem Studium des Zusammenhanges der Lues mit Erkrankungen des Zentralnervensystems, speziell der Tabes und der progressiven Paralyse zu. Zunächst ist zu betonen, dass die Untersuchungen bei luetischen Affektionen auf grössere Schwierigkeiten stossen wie etwa die analogen Serumprüfungen bei Infektionen mit Tuberkelbazillen oder Typhusbakterien. Auch wenn die Spirochäten als Erreger der Lues anerkannt wurden, handelte es sich doch um eine Infektion, deren Erreger in Reinkultur nicht zu züchten sind. Die Untersucher gingen nun in der Weise vor, dass sie als antigenhaltige Substrate die Extrakte spezifisch erkrankter Organe, so der Milz, der Leber, benutzten. Das Untersuchungsobjekt waren danach pathologisch veränderte Organe, in denen nicht nur morphologische Zellveränderungen sondern auch neben den echten Erregern ähnliche und differente Mikroben vorkommen. Der positive Ausfall der Komplementbindung in solchen Fällen könnte daher lediglich die Anwesenheit eines Infektionsträgers wohl bestätigen, aber nicht einen durchaus sicheren Rückschluss darüber zulassen, dass der supponierte Mikroorganismus auch der spezifische ist.

Wassermann, *Neisser* und *Bruck* gingen zunächst in der Weise vor, dass sie Affen mit syphilitischem Material von Affen oder Menschen vorbehandelten und danach das Serum dieser Affen mit Extrakten aus den Organen hereditär syphilitischer Föten, aus Primäraffekten etc. vermischten. In vielen Fällen wurde dabei ein positiver Aus-

fall konstatiert, der den Schluss zuliess, dass in dem hergestellten Affenimmunserum Antikörper gegen spezifisch syphilitische Substanzen und dass in den untersuchten Extrakten diese syphilitischen Stoffe sich selbst fanden. *Detre* (125) bestätigte zuerst diese Befunde, indem er bei einem luetischen Menschen im Serum analoge Antikörper nachweisen konnte.

In Übereinstimmung mit den wenigen Fällen von Tuberkulose, in denen ohne Tuberkulinbehandlung ein positiver Befund von Antituberkulin im Serum erhoben wurde, ergaben die von *Wassermann*, *Neisser*, *Bruck* und *Schucht* (126) an einem grossen Material weitergeführten Untersuchungen, dass nur bei einem kleineren Teil der Luetiker sich im Serum Antikörper finden. Nach einer Zusammenstellung ihrer Versuchsresultate durch *Citron* (127) wurden von im ganzen 257 Fällen von Lues nur 49 positive Resultate = 19% erhalten. Weit günstiger war dagegen das Ergebnis bei infizierten Affen.

Im Anschluss an die serodiagnostischen Untersuchungen bei Lues nahmen *Wassermann* und *Plaut* (128) analoge Prüfungen mit der Spinalflüssigkeit und dem Serum von Paralytikern vor und erhielten in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle positive Ergebnisse, die für einen direkten Zusammenhang der Lues mit diesen nervösen Affektionen sprachen.

Citron (129) gelang entgegen den ungünstigen Ergebnissen von *Wassermann*, *Neisser*, *Bruck* und *Schucht* der Antikörpernachweis in fast allen Fällen von Syphilis jeglichen Stadiums. Zur Erzielung dieser positiven Resultate waren genügend grosse Mengen von Serum und Antigen zur Untersuchung zu verwenden. Vor allem stellte *Citron* fest, dass durch die spezifische Quecksilbertherapie bei der Syphilis durch das Quecksilber das Luesvirus derart verändert wird, dass die antigene Substanz im Organismus nicht mehr auftritt, so dass keine Neuproduktion von Antistoffen erfolgen kann. Im anderen Fall muss jedes Rezidiv, sei es manifest oder in den inneren Organen, ein Ansteigen der Antikörperkurve bewirken können. Nach den bisher vorliegenden Untersuchungen über das Vorkommen von Antikörpern bei Lues scheint nach *Citrons* eingehenden Studien der Schluss gerechtfertigt, dass je länger das Luesvirus auf den Körper eingewirkt hat und je häufigere Rezidive es gemacht hat, desto regelmässiger und stärker der Antikörpergehalt des Serums ist. Durch die Quecksilberkur wird dagegen der Antikörpergehalt herabgesetzt, resp. ganz aufgehoben.

Neben den serodiagnostischen Untersuchungen bei der Lues wurde die neue Methode mit Erfolg bei tuberkulösen Erkrankungen verwandt. *Wassermann* und *Bruck* verwerteten die Komplementablenkung zur Erklärung der spezifischen Reaktion Tuberkulöser auf Tuberkelbazillenextrakte.

Die Deutungsversuche der Spezifität der Tuberbulinreaktion konzentrierten sich auf die Beziehungen zwischen dem eingeführten Tuberkelbazillenpräparat und dem mit Bazillen und deren Zerfallsprodukteen durchtränkten tuberkulösen Gewebe. Die Versuche, die spezifische Wirkung des Tuberkulins zu erklären, gründeten sich im wesentlichen auf der Basis der pathologisch-anatomischen Veränderungen, die lokale Entzündungsprozesse nach Tuberkulininjektionen ergaben. Allerdings bewegte sich die Mehrzahl dieser Erklärungsversuche der spezifischen Reaktion nach Tuberkulininjektionen auf spekulativem Boden. Wir heben nur die wichtigsten hervor:

Schon *R. Koch* betonte ausdrücklich, dass man über die spezifische Wirkung des Mittels verschiedene Hypothesen aufstellen könnte. Seine eigene ursprüngliche Annahme einer nekrotisierenden Substanz im Tuberkulin ist unbewiesen geblieben.

Die *Ehrlich*sche Theorie über die spezifische Wirkung des Tuberkulins nimmt an, dass ein tuberkulöser Herd von mehreren Zellschichten eingeschlossen ist. Die spezifische Reaktion spielt sich nun nach der Einführung des Tuberkulins weder in der innersten, von den Zerfallprodukten des Bazillus am meisten affizierten Schicht, noch in der äusseren Umhüllungsschicht ab, die von den Produkten des Bazillus verschont bleibt. Dagegen wird die Reaktion durch die Wirkung des Tuberkulins in den mittleren, mässig affizierten Zellzonen ausgelöst.

Babes nimmt an, dass das bereits im Herd vorhandene Tuberkulin sich mit der eingeführten Dosis summiere. *Löwenstein* und *Rappoport* übertrugen die v. *Behring*schen Anschauungen über Giftüberempfindlichkeit bei Tetanus auf den tuberkulösen Organismus. Bei manifest Tuberkulösen ist nach ihrer Ansicht diese Überempfindlichkeit schon durch den Krankheitsprozess selbst vorgebildet, bei latent Tuberkulösen entsteht die Überempfindlichkeit erst durch die Tuberkulininjektion.

Als Grundprinzip bleibt in allen Erklärungsversuchen die Wichtigkeit einer einwandfreien Deutung der spezifischen Tuberkulinreaktion.

Es schien der Immunitätsforschung vorbehalten, eine experimentelle Erklärung, zumal bisher nur Hypothesen aufgestellt waren,

für die spezifische Reaktion des Tuberkulins im tuberkulösen Organismus zu erbringen. *Wassermann* und *Bruck* versuchten das Wesen der Tuberkulinreaktion mit Hilfe des Komplementbindungsversuches zu erklären. Sie gingen dabei von der Annahme aus, dass im tuberkulösen Herd ein Antikörper, den sie mit Antituberculin bezeichneten, die Attraktion des eingeführten Tuberculins veranlasse. Im Sinne der *Ehrlich*schen Anschauung übertrugen sie die Vorstellung, dass ein im Organismus vorhandener Antikörper das Antigen kraft der beiden Substanzen latenten Avidität selbst aus den stärksten Verdünnungen an sich fesselt, auf die Bindung des eingeführten Tuberculins mit dem im tuberkulösen Herd vorhandenen Antikörper. Es galt also dem Gedankengang folgend, das Antituberculin im tuberkulösen Herd direkt aufzusuchen. Vor der Erfüllung dieser Aufgabe waren aber noch das Tuberculin oder dem Tuberculin ähnliche Substanzen im tuberkulösen Herd und in den Gewebssäften experimentell nachzuweisen. Für den Tuberculingehalt im tuberkulösen Organismus sprach schon der Umstand, dass bei jeder Infektion massenhaft Bazillen zugrunde gehen und von den Zellen und Flüssigkeiten des Körpers aufgelöst werden. Danach ist der tuberkulöse Organismus besonders in den erkrankten Partien von Bazillenstoffen durchtränkt, die, wie anzunehmen ist, auch in die Gewebsflüssigkeiten übergehen können.

Hier setzen nun die biologischen Untersuchungen ein, die mittelst der Methode der Komplementablenkung sowohl Antigen wie Antikörper bei Tuberkulösen nachwiesen.

Wir haben in den voraus stehenden Erörterungen bereits die Untersuchungen von *Wassermann* und *Bruck* erwähnt, die mit Hilfe der Komplementbindung minimale Quantitäten gelöster Bakteriensubstanzen und mit derselben Methodik die entsprechenden Antikörper nachwiesen. Dieselbe Technik wandten *Wassermann* und *Bruck* auch zum Nachweis von Tuberculin und von Antituberculin im Serum von mit Tuberculin behandelten Tuberkulösen und im Extrakt tuberkulöser Organe nach. Bevor wir ihre und eigene Untersuchungsresultate erörtern, müssen wir auf die Versuche, Antikörper bei der Tuberkulose nachzuweisen, zurückkommen.

Zahlreiche experimentelle Untersuchungen sind über die biologischen Reaktionsprodukte im Blutserum Tuberkulöser angestellt worden, ohne bisher zu befriedigenden Resultaten geführt zu haben. Wir erinnern nur an die Versuche von *Arloing* und *Courmont* (130) über die Agglutinationskraft tuberkulöser Sera. Eigens zur Nachprüfung

dieser Versuche unternommene Experimente stellten fest, dass die Agglutinationsprobe nicht absolut spezifisch ist. Die Agglutinationsfähigkeit wird zudem weder durch Tuberkulininjektionen gesteigert, noch geht die Agglutination der Schwere der Erkrankung parallel, noch gibt sie den Grad der Immunität an. Uns scheint daher für klinische Zwecke eine Verwendung der Agglutinationsmethode sehr wenig zuverlässig. Immerhin lässt sich aber aus diesen Untersuchungen der Schluss ziehen, dass spezifische Antikörper bei der Tuberkulose vorkommen, wenn auch ihr Vorkommen inkonstant ist. Es fehlt, wie uns scheint, an einer brauchbaren Methodik, die noch in stärkeren Verdünnungsgraden des Serums in antigenhaltigem Extrakt Präcipitate zu erzeugen imstande ist.

Weniger zahlreiche und eingehende Untersuchungen liegen über das Vorkommen von Bakteriolysinen bei der Tuberkulose vor. Nur *Marzagalli* und *Figari* (131) wiesen unseres Wissens Bakteriolysine bei tuberkulösen Individuen nach. Erst die grundlegenden Untersuchungen von *Bordet* und *Gengou* (132) zeigten, dass auch Amboceptoren im Blutserum Tuberkulöser existieren. Durch Injektion von Hühnertuberkulosebazillen bei Meerschweinchen erhielten beide Forscher Antikörper, die sowohl mit Hühner-, wie mit Menschentuberkulose Komplement zu binden fähig waren. Gleiche Resultate gewannen sie bei der Vorbehandlung von Meerschweinchen mit abgetöteten Menschentuberkelbazillen, während sie nach der Infektion mit lebender menschlicher Tuberkulose keine Amboceptoren im Serum dieser Tiere fanden.

Ähnlich gingen *Wassermann* und *Bruck* vor. In tuberkulösen Organen von Menschen, Rindern und Meerschweinchen wiesen sie Antituberkulin nach, während die Gewebsextrakte gesunder Tiere und Menschen nicht fähig waren Komplement zu binden. Ebenso gelang es ihnen, in den tuberkulösen Organextrakten mittelst des Komplementbindungsversuches Tuberculin nachzuweisen.

Von grosser Wichtigkeit sind die Befunde *Wassermanns* und *Brucks*, die Antituberkulin im Serum Tuberkulöser erhoben. Im Serum tuberkulöser Meerschweinchen und Rinder wurde Antituberkulin nur in einzelnen Fällen nachgewiesen, beim Menschen war das Ergebnis analoger Serumprüfungen in 13 Fällen von nicht spezifisch behandelter Lungentuberkulose ein negatives.

Wir führen aus unseren Versuchsresultaten zunächst einen Fall von Komplementbindung durch tuberkulösen Lungenextrakt an.

Das tuberkulöse Gewebe wurde zerkleinert, im Mörser unter tropfenweisem Zusatz von physiologischer Kochsalzlösung sorgfältig zerrieben, bis 30 ccm Kochsalzlösung aufgefüllt und im Schüttelapparat etwa 20 Stunden lang geschüttelt. Darnach wurde solange zentrifugiert, bis die obenstehende Flüssigkeit von festen Elementen frei war. In gleicher Weise wurde ein Extrakt von gesundem Lungengewebe gewonnen. Als Antigen wurde Alttuberkulin verwandt, als Komplement frisches Meerschweinchenserum, als hämolytisches System Ochsenblut und inaktiviertes, für Ochsenblut hämolytisches Kaninchenserum, das noch bei 0,001 Zusatz 1 ccm 5% Ochsenblutes prompt zur Lösung brachte.

Tuberkulöser Lungenextrakt	Alttuberkulin	Meerschweinchenserum	Immunserum	Blut	Lösung in 2 Std. bei 36° C	Lösung in 16 Std. bei Zimmertemperatur
0,3	0,1	0,1	0,003	1 ccm 5% Ochsenblut	0	0
0,1	0,1	"	"		0	0
0,1	0,05	"	"		0	0
0,1	0,01	"	"		stärker	fast vollst.
0,3	—	"	"		0	0
0,1	—	"	"		vollst.	vollst.
0,05	—	"	"		vollst.	vollst.
—	0,1	"	"		vollst.	vollst.
—	0,05	"	"		vollst.	vollst.
—	—	"	"		vollst.	vollst.
Extrakt gesund. Lungen						
0,1	0,1	0,1	0,003	1 ccm 5% Ochsenblut	vollst.	vollst.
0,1	0,05	"	"		vollst.	vollst.
0,1	0,03	"	"		vollst.	vollst.
0,3	—	"	"		0	0
0,1	—	"	"		vollst.	vollst.

Das Ergebnis dieser Untersuchung stimmte mit zwei früheren von uns erhobenen, ähnlichen Befunden durchaus überein. Ebenso stehen damit die *Wassermann-Bruck*schen Versuchsresultate im besten Einklang.

Wir können daher mittelst der Komplementbindung in tuberkulösem Gewebe Antituberkulin nachweisen.

Unter Verwendung der gleichen Versuchstechnik zeigten *Wassermann* und *Bruck* weiter, dass in tuberkulösen Organen ausser Antituberkulin auch das Antigen, Tuberkulin, nachzuweisen war. Zu dem Zweck versetzten sie Extrakt von tuberkulösem Gewebe mit dem Serum eines mit Tuberkelbazillenpräparaten vorbehandelten Tieres und prüften diese Mischung danach auf ihr Komplementbindungsvermögen. Nach ihren Tabellen gelang auch der Tuberkulinnachweis im tuberkulösen Gewebe vollkommen.

Den *Wassermann-Bruck*schen Untersuchungen traten zunächst *Weil* und *Nakajama* entgegen. Nach diesen Autoren ist der Nachweis von Antituberkulin im tuberkulösen Gewebe durch die Versuche *Wassermann*s und *Bruck*s nicht erbracht, während die Extraktivstoffe von Tuberkelbazillen nachgewiesen seien. Die Komplementbindung durch das Gemisch von Tuberkulin und Organextrakt beruhe lediglich darauf, dass sich unterhemmende Dosen von tuberkulösem Organextrakt mit unterhemmenden Dosen von Tuberkulin zu hemmenden summierten. Der Wert der *Weil-Nakajama*schen Ausführungen beruht in dem ausdrücklich betonten und experimentell begründeten Hinweis, die quantitativen Verhältnisse bei den Versuchen der Komplementbindung zu beachten. Die hauptsächliche Differenz in den Anschauungen bestand jedenfalls darin, dass *Wassermann* und *Bruck* den Zusammentritt von Extrakt und Tuberkulin im *Ehrlich*schen Sinne als Bindung auffassten, während *Weil* und *Nakajama* den Prozess als eine Summierung ansprachen.

Die Einwände von *Weil* und *Nakajama* wurden von *Wassermann* und *Bruck* zurückgewiesen, indem beide Autoren zeigten, dass bei genauer Innehaltung der Versuchsmethodik und exakten Kontrollen nicht allein im tuberkulösen Gewebe und im Blutserum mit Tuberkulin gespritzter Individuen, sondern auch im Serum nicht behandelter Tuberkulöser Antituberkulin nachzuweisen war.

Wir gingen bei unseren Untersuchungen über den Antituberculingehalt tuberkulöser Blutsera und tuberkulöser Exsudate von der *Wassermann*schen Versuchstechnik aus. Wir haben an anderer Stelle bereits über unsere Versuchsergebnisse berichtet: Unter 13 mit Tuberkulin behandelten Kranken ergaben 9 ein positives Resultat.

Im Serum dieser neun Tuberkulösen konnte mittelst des Komplementbindungsversuches Antituberkulin nachgewiesen werden. Ebenso gelang der Nachweis von Anti-

tuberkulin bei zwei Patienten, die nicht spezifisch behandelt waren.

Wir haben unsere Untersuchungen seitdem fortgesetzt und verfügen jetzt über im ganzen 28 Fälle von Tuberkulose, in denen wir 17mal Antituberkulin im Serum nachwiesen.

Im Hinblick auf Untersuchungen von *Morgenroth* und *Rabinowitsch*, die auf Grund eines kleinen Versuchsmateriales und theoretischer Erwägungen zu entgegengesetzten Schlussfolgerungen und Versuchsresultaten kamen, müssen wir unsere neuen Untersuchungen für eine besondere Veröffentlichung aufsparen.

Die vorläufigen Ergebnisse unserer Untersuchungen über den Nachweis von Antituberkulin im tuberkulösen Gewebe und im Blutserum Tuberkulöser führen zu der begründeten Annahme, dass im tuberkulösen Gewebe nachweisbares Antituberkulin injiziertes Tuberkulin zu binden vermag. Bei mit Tuberkulin behandelten Tuberkulösen kann nach dem Verlust der Reaktionsfähigkeit fast stets Antituberkulin im Serum nachgewiesen werden, während das Antituberkulin in Fällen, in denen die Reaktionsfähigkeit für Tuberkulin erhalten geblieben ist, fast immer fehlt.

Wir glauben allerdings der Anwendung des Komplementbindungsversuches in der Praxis keine erhebliche Bedeutung zusprechen zu können, da einmal die Versuchsanwendung für praktische Zwecke zu kompliziert und umständlich ist, andererseits der Nachweis von Antituberkulin nach unseren Erfahrungen nur kurze Zeit nach erfolgter Einspritzung mit positiver Reaktion möglich ist und die nachgewiesenen Mengen von Antituberkulin nur unerheblich sind.

Die Erfolge, die die Verwertung der Methode der Komplementablenkung bei der Tuberkulose und Lues zeitigte, leiteten uns dazu, serodiagnostische Untersuchungen bei Karzinomerkrankungen anzustellen.

Die Möglichkeit, gegen Zellen differentester Herkunft immunisatorisch cytotoxische Sera herstellen zu können, veranlasste *v. Dungern* (134), cytotoxische Sera zur Heilung zellulärer Neubildungen, besonders der Karzinome zu verwerten. Diese Versuche scheiterten bereits an der Unmöglichkeit, ein auf Epithel wirksames spezifisches Serum bei Tieren zu erzeugen. Auch die Versuche von *Jensen* (135), *Richet*

und *Héricourt* (136), *v. Leyden* und *Blumenthal* (137), *Charcot* (138), *Hoyton* (139), *Borrel* (140) führten wohl zu einigen beachtenswerten Ergebnissen bei karzinomatösen Tieren, doch blieben alle mit cytotoxischen spezifischen Krebsseris unternommenen Heilungsversuche beim krebskranken Menschen resultatlos.

Andere Autoren versuchten im Tierkörper nach Vorbehandlung mit karzinomatösem Material spezifisch wirksame Präzipitine zu erzielen. *Engel* (141) will nach Injektionen von inaktiviertem Serum Karzinomkranker bei Kaninchen ein in gewissem Sinne spezifisches Präzipitin erhalten haben. Exaktere Untersuchungen von *Mertens* (142) wiesen günstige Resultate auf: Unter 7 Fällen war die Präzipitinreaktion viermal positiv, dreimal negativ. Im Prinzip ähnliche Versuche von *Maragliano* (143) liessen ebenfalls im ganzen günstige Ergebnisse erkennen. *Kullmann* (144) dagegen vermisste positive Resultate völlig, desgleichen verhielten sich nach *Pribrams* (145) Versuchen die Sera von mit normalem bezw. karzinomatösem Serum vorbehandelten Kaninchen durchaus gleich in bezug auf die Präzipitinbildung. *Salomons* (146) Befunde lassen keine verwertbaren Schlüsse auf die Brauchbarkeit der Versuchsmethode zu. *Kellings* (147) Versuche, die im Anschluss an eine neue Hypothese über Karzinomentstehung ausgeführt wurden, bestritten *Fulds* und *v. Dungerns* (144) Nachprüfungen.

Die Methode der Komplementablenkung, die *Ranzi* (150) zum Nachweis von Antikörpern im Blutserum Karzinomatöser verwandte, führte zu gänzlich negativen Ergebnissen. Nach *Ranzi* wirkten schon einzelne Karzinomsera und Karzinomextrakte an sich in geringen Mengen komplementablenkend, andererseits ergaben normale Sera in Kombination mit Karzinomextrakten quantitativ die gleiche Ablenkung wie Karzinomsera in Verbindung mit Karzinomextrakten. Die durch Injektion von Tumormaterial bei Kaninchen, Affen und Menschen entstandenen Antikörper waren nach den Versuchen *Ranzis* für Tumorgewebe nicht spezifisch, vielmehr mussten die entstandenen Reaktionen auf menschliches Eiweiss bezogen werden.

Eigene Untersuchungen über die Präzipitinbildung durch Injektion karzinomatöser Tumormassen wie über die Komplementablenkung durch die Sera Karzinomatöser in Verbindung mit Karzinomextrakten führten wenigstens in einzelnen Versuchen zu positiven Ergebnissen.

Wir erwähnen, da wir mit diesen Untersuchungen zurzeit noch beschäftigt sind, vorerst nur die mittelst der Methode der Komplementablenkung erzielten Versuchsresultate.

Besondere Sorgfalt wurde auf die Gewinnung wirksamer Karzinomextrakte verwandt. Die frisch nach der Exstirpation erhaltenen Karzinome, die mir von Herrn Prof. Enderlen in freundlicher Weise überlassen wurden, wurden zunächst in kleinste Partikelchen zerkleinert, ausgepresst, die restierenden Bestandteile nochmals in physiologischer Kochsalzlösung aufgenommen und längere Zeit verrieben. Zu je 1 g Substanz wurden 5 ccm physiol. Kochsalzlösung hinzugefügt.

Danach wurden die so erhaltenen Extrakte 24 Stunden lang im Schüttelapparat geschüttelt, dann zentrifugiert und der Niederschlag im Vakuum getrocknet. Die mit der abgegossenen Suspensionsflüssigkeit angestellten Versuche lieferten im allgemeinen weit schlechtere Versuchsergebnisse wie die mit dem Karzinompulver, das in phys. Kochsalzlösung wieder aufgeschwemmt wurde, ausgeführten Experimente. Wir registrieren daher im folgenden nur die mit dem getrockneten Extrakt gewonnenen Befunde. Der lange haltbare trockene Karzinomextrakt wurde zu Versuchen aufgeschwemmt und diese Aufschwemmung wiederum 24 Stunden geschüttelt und 2 Stunden lang im Wasserbad bei 60° C erhitzt.

Als Komplement wurde normales, stets frisch entnommenes Kaninchenserum verwendet, als Immunkörper ein auf Ochsenblut spezifisch eingestelltes Kaninchenserum, das in Mengen von 0,001 ccm bei genügendem (0,1 ccm betragendem) Komplementzusatz noch 1 ccm einer 5 % Ochsenblutaufschwemmung vollkommen zur Lösung brachte. Die dreifach lösende Menge, 0,003 ccm, wurde zum Versuch benutzt. Die Sera der Karzinomkranken, wie die Kontrollsera normaler wie der an differenten Krankheiten leidenden Personen wurden vor dem Versuch inaktiviert.

Als Kontrollextrakte wurden normaler menschlicher Nieren- und Lungenextrakt, die in der gleichen Weise hergestellt waren, verwandt. Karzinomextrakte wurden aus zwei Magenkarzinomen gewonnen; die Karzinomsera stammten von zwei Fällen inoperabler Krebsgeschwülste, zwei Fällen operierter Tumoren, von einem Fall, in dem die Diagnose zwischen einem alten, rezidivierten Ulcus ventriculi und Magenkarzinom nicht mit vollkommener Sicherheit klarzustellen war.

Als Kontrollsera führen wir zwei von an Chlorose, resp. nervöser Dyspepsie leidenden jugendlichen Individuen an. Sämtliche Eprouvetten wurden schliesslich mit physiol. Kochsalzlösung aufgefällt.

Tabelle A.

Extrakt	Serum	Komplement	Ambo-ceptor	Blut	Lösung nach 2 Std. bei 37° C
I. Karzinom-extrakt	Serum vom I. inoperablen Karzinom				
0,5	—				0 bis Spur
0,3	—				stärker
0,1	—				vollst.
—	0,3	0,1	0,003		0
—	0,1				stärker
—	0,08			1 ccm 5% Ochsenblut	stärker bis fast vollst.
—	0,05				vollst.
—	0,03				vollst.
0,1	0,1				0
0,1	0,08				0
0,1	0,05	0,1	0,003		0
0,1	0,03				stärker
0,1	0,01				stärker
Karzinom-extrakt	Serum von nervöser Dyspepsie				
0,1	0,1				0
0,1	0,08				stärker
0,1	0,05				stärker bis fast vollst.
0,1	0,03				vollst.
0,1	0,01	0,1	0,003		vollst.
—	0,3				0
—	0,1				vollst. bis fast vollst.
—	0,08				vollst.
—	0,05			1 ccm 5% Ochsenblut	vollst.
—	0,03				vollst.
Nieren-extrakt					0
0,5	—				vollst. b. stärker
0,3	—				vollst.
0,1	—				
—	Serum vom I. inoperablen Karzinom	0,1	0,003		—
0,1	0,01				0 bis Spur
0,1	0,08				stärker b. vollst.
0,1	0,05				vollst.
0,1	0,03				vollst.

Tabelle B.

Extrakt	Serum	Komplement	Amboceptor	Blut	Lösung nach 2 Std. bei 37° C.
II. Karzinomextrakt	Serum von inoperablem Karzinom				
0,5	—	0,1	0,003	1 ccm 5 % Ochsenblut	0
0,3	—				Spur b. stärker
0,1	—				vollst.
—	0,5				0
—	0,3				0 bis Spur stärker
—	0,1				vollst.
—	0,08				vollst.
—	0,05				0
0,1	0,1	0,1	0,003		0
0,1	0,08				stärker bis fast vollst.
0,1	0,05				vollst.
0,1	0,03				vollst.
II. Karzinomextrakt	Chloroseserum				
0,1	0,1	0,1	0,003	1 ccm 5 % Ochsenblut	Spur
0,1	0,08				stärker
0,1	0,05				stärker bis vollst.
0,1	0,03				vollst.
—	0,5				0
—	0,3				0
—	0,1				stärker
—	0,08				fast vollst.
—	0,05				vollst.
Lungenextrakt	Serum vom II. inoperablen Karzinom				
0,5	—	0,1	0,003	1 ccm 5 % Ochsenblut	0
0,3	—				stärker
0,1	—				vollst.
0,1	0,1				0
0,1	0,08				Spur bis stärker
0,1	0,05				stärker
0,1	0,03				fast vollst.
Lungenextrakt	Chloroseserum				
0,1	0,1	0,1	0,003	1 ccm 5 % Ochsenblut	0
0,1	0,08				Spur bis stärker
0,1	0,05				vollst.
0,1	0,03				vollst.

Diese beiden Versuchstabellen demonstrieren eine Hemmung der Hämolyse bei Zusatz von Karzinomserum + Karzinomextrakt zum Komplement. Die Komplementhemmung ist besonders in Tabelle A bei der Kombination von Karzinomextrakt I + Serum vom I. inoperablen Karzinom deutlich: 0,1 Extrakt + 0,05 Karzinomserum bewirken noch völlige Hemmung. Wurde zum Karzinomextrakt das Serum von einer an nervöser Dyspepsie leidenden Person gesetzt, so trat diese Hemmung in weit geringerem Masse ein. Desgleichen war keine oder nur eine sehr geringe Hemmung bei der Kombination Nierenextrakt + Serum vom I. inoperablen Karzinom zu konstatieren.

Ähnlich liegen die Versuchsergebnisse in der Tabelle B.

An diese beiden Hauptversuche schlossen wir noch zwei Bestimmungen mittelst der Komplementablenkungsmethode bei zwei Karzinomseris von operablen Tumoren an. In einem dieser Fälle wurde ein den beiden ersten entsprechendes Resultat erzielt, im zweiten war das Ergebnis zweifelhaft. Die Prüfung mit einem karzinomverdächtigen Serum ergab wieder ein vollkommen positives Resultat. Auch in diesen Versuchsreihen wurde Komplement bei Verwendung von Lungen- wie Nierenextrakten, bei Zusatz von nicht von Karzinomkranken herrührenden Seris nicht gebunden.

Wir halten nach diesen Ergebnissen weitere Nachprüfungen, die wir uns vorbehalten, für aussichtsvoll. Mit der Verbesserung der Methodik, mit einer vollkommeneren Technik, wirksame Organextrakte zu erhalten, würden u. E. günstigere Resultate zu erzielen sein, die deutlicher noch für das Vorkommen von Antistoffen im Serum Karzinomatöser sprächen. Bei der komplizierten und umständlichen Versuchsmethodik glauben wir jedoch der Anwendung des Komplementbindungsversuchs eine praktische Bedeutung nicht zusprechen zu können.

---

[1]) **Anmerkung bei der Korrektur: Die Diagnose Karzinom wurde in diesem Fall durch die Operation resp. Obduktion bestätigt.**

Literatur.

I. Über die Eigenschaften, Natur, Bindung und Pluralität der Komplemente.

1. Canalis und Morpurgo: Fortschritte der Medizin 1880.
2. Pernice und Alessi: Riform. medic. 1891; cf. Baumgarten-Tangls Jahresbericht.
3. Pasteur und Joubert: Bullet. de l'acad. de méd. de Paris 1878.
4. Lipari: Il Morgagni 1888 (s. Baumgarten-Tangl).
5. Gibier: Compt. rend. A. XCIV, 1882.
6. Ernst: Zieglers Beitr. zur pathol. Anat. 1890, Bd. VIII.
7. Charrin und Roger: Sem. méd. 1890.
9. Lode: Arch. f. Hyg. 1897, Bd. 28.
10. Metchnikoff: Annl. de l'inst. Past. Juni 1895.
11. Bordet: Annal. de l'inst. Past. Juni 1895.
12. Bordet: Annal. do l'inst. Past. Bd. 12, Nr. 10.
13. Ehrlich und Morgenrot: Gesammelte Arbeiten zur Immunitätsforschung. Hirschwald 1904.
14. Buchner, Münch. med. Wochenschr. 1900, Nr. 9.
15. Lüdke, Zentralbl. f. Bakteriol. 1907, Bd. XLIV, Heft 3.
16. Kyes: Berl. klin. Wochenschr. 1902, Nr. 38 39.
17. Manwaring: Zentralbl. f. Bakteriol. 1907, Bd. XLIV, Heft 1.
18. Noguchi: Zentralbl. f. Bakteriol. 1903, S. 283.
19. Lüdke: Zentralbl. f. Bakteriol. 1906, Bd. XL, Heft 4.
20. Pozersky: C. R. soc. biol. 52, 714 (1900).
21. Friedberger: Berl. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 41.
22. Simnitzky: Münch. med. Wochenschr. 1903, Nr. 50.
23. Morgenroth: s. Ehrlich: Gesammelte Arbeiten zur Immunitätsforschung.
24. Lichtwitz: Münch. med. Wochenschr. 1904, Nr. 36.
25. Landsteiner und Ehrlich: Zentralbl. für Bakteriol. 1907, Bd. XLV, Heft 3.
26. v. Dungern: Münch. med. Wochenschr. 1900, Nr. 20.
27. Hoke: Zentralbl. f. Bakteriol. 1903, S. 691.
28. Wilde: Arch. f. Hyg. 1902, Bd. XXIV.
29. Meltzer: Zentralbl. f. Bakteriol. 1901. S. 280.
30. Morgenroth und Sachs: Berlin. klin. Wochenschr. 1902, Nr. 35.

f

31. Ehrlich und Morgenroth: s. Ehrlich: Gesammelte Arbeiten zur Immunitätsforschung.
32. Bordet: Annal. de l'inst. Past. 1898.
33. Myers: Journ. of Anat. Vol. XXIII, 1898.
34. Kyes: Berl. klin. Wochenschr. 1902, Nr. 38 39.
35. Kyes und Sachs: Berl. klin. Wochenschr. 1903, Nr. 2—4.
36. Flexner und Noguchi: Journal of experimental medicine. Vol. VI, Nr. 3, 1902.
37. Noguchi: Journ. of exp. Med. Vol. VIII, 1906.
38. Bordet: Annal. de l'inst. Past. Mai 1901.
39. Ehrlich und Sachs: Berl. klin. Wochenschr. 1902, Nr. 14/15.
40. Wendelstadt: Zentralbl. f. Bakteriol. 1902. S. 469.
41. Neisser und Döring: Berl. klin. Wochenschr. 1901, N. 22.
42. Metchnikoff: Immunität bei Infektionskrankheiten. Jena-Fischer.
43. Shiga: Zeitschr. f. Hyg. 1902, Bd. 41.

II. Über Schwankungen im Komplementgehalt.

44. Sachs: Arch. f. Anat. u. Physiol. 1903.
45. v. Dungern: Die Antikörper. Jena-Fischer.
46. Bulloch: Transactions of the Path. Soc. of London, Vol. LII, 1901.
47. Schütze und Scheller: Zeitschr. f. Hyg. 1901, Bd. XXXVI.
48. Métalnikoff: s. Ehrlich: Gesammelte Arbeiten zur Immunitätsforschung.
49. Lüdke: Zentralbl. f. Bakteriol. 1904, Bd. XXXVII, Heft 2 3.
50. Moreschi: Berl. klin. Wochenschr. 1905, Nr. 37.
51. Wassermann und Bruch: Münch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 49.
52. Landsteiner und Stankovic: Zentralbl. f. Bakteriol. 1906, Bd. XLII, Heft 4.
53. Stäubli: Zentralbl. f. Bakteriol. 1904, Nr. 2 3.
54. Halban und Landsteiner: Münch. med. Wochensch. 1902, Nr. 12.
55. Sachs: Zentralbl. f. Bakteriol. 1903, Nr. 7.
56. Resinelli: s. Sachs: Zentralbl. f. Bakteriol. 1903, Nr. 7.
57. Schuhmacher: Zeitschr. f. Hyg. Bd. XXXVII, 1901.
58. Langer: Zeitschr. f. Heilkunde 1903, Heft 5.
59. Polano: Habil.-Schrift 1904. Stürtz-Würzburg.
60. Halban: Wien. klin. Wochenschr. 1900, Nr. 24.
61. Lüdke: Münch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 44.
62. Pfeiffer: Zentralbl. f. Bakt. 1904, Bd. XXXV, S. 227.
63. Lentz: Klin. Jahrb. Bd. XIV, 1905.
64. Roux und Vaillard: Annal. de l'inst. Past. T. VII, 1893.
65. Salomonsen und Madsen: Annal. de l'inst. Past. T. XII, 1898.
66. Rostoski: Verh. d. phys.-med. Ges. zu Würzburg. N. F. Bd. XXXV, 1903.
67. Friedberger und Dorner: Zentralbl. f. Bakteriol. Bd. 38, 1905.
68. Rothberger: Zentralbl. f. Bakteriol. 1906, Bd. 41, Heft 5.
69. Lüdke: Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1904, Bd. LXXXI.
70. Stadelmann: Der Ikterus Stuttgart-Encke.
71. Sweet: Ref. im Bioch. Zentralbl. 1904, Nr. 520.
72. Laqueur: Deutsch. med. Wochenschr. 1901.
73. Hedinger: Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1902, 74. Bd.

74. Strauss: Charité-Annales Bd. XXVII, Anmerk. auf S. 224.
75. Senator: Berl. klin. Wochenschr. 1904, Nr. 8.
76. Micheli: cf. Senator und Bioch. Zentralbl. 1904.
77. Camus nnd Pagniez: Soc. de Biol. 6. Juli 1901.
78. Wolze: Zentralbl. f. innere Med. 1903, Nr. 27.
79. Laqueur: Arbeiten aus dem pathol. Institut Berlin 1906.
80. P. Th. Müller: Zentralbl. f. Bakteriol. 1901, Bd. 29, Nr. 5.
81. Sweet: Zentralbl. f. Bakteriol. 1903, S. 209.
82. Abbot und Bergey: Zentralbl. f. Bakteriol. 1902, Bd. 32, Nr. 4.
83. Trommdorf: Zentralbl. f. Bakteriol. 1902, S. 439.
84. Kreibisch: Wien. klin. Wochenschr. 1902, Nr 27.
85. Gusew: Zentralbl. f. Bakteriol. 1904, S. 80.
86. Heile: Münch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 26.
87. Moro: Münch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 21 31.
88. Kentzler: Berl. klin. Wochenschr. 1905, Nr. 11.

III. Über den Ursprung der Komplemente.

89. Tarassevitsch: s. Metschnikoff: Immunität und Infektionskrankheiten.
90. Hankin: Zentralbl. f. Bakteriol. Bd. 12 und 14.
91. Kanthak und Hardy: s. Metchnikoff.
92. Hahn: Arch. f. Hyg. Bd. 26.
93. Bail: Arch. f. Hyg. Bd. 93.
94. v. d. Velde: Zentralbl. f. Bakteriol. Bd. 23.
95. Schattenfroh: Arch. f. Hyg. 1899, Bd. XXXV.
96. Hahn und Geret: Zentralbl. f. Biol. 40, 1900.
97. Gengon: Annal. de l'inst. Past. 1901, Bd. XV.
98. Latschtschenko: Arch. f. Hyg. Bd. 37.
99. Trommsdorff: Ibidem Bd. 40.
100. Wassermann: Zeitschr. f. Hyg. Bd, 37.
101. Donath und Landsteiner: Wien. klin. Wochenschr. 1901.
102. Shibayama: Zentralbl. f. Bakteriol. 1901, Bd. 30, Heft 21.
103. Klein: K. k. Ges. der Ärzte in Wien. Sitzung vom 20. Dez. 1901. Wien. klin. Wochenschr. 1901, Nr. 52.
104. Tarassevitsch: Annal. de l'inst. Past. 1902, Februar.
105. Korschun und Morgenroth: Berl. klin. Wochenschr. 1902, Nr. 37.
106. Levaditi: Annal. de l'inst. Past. 1903.

IV. Über Komplementablenkung.

107. Neisser und Wechsberg: Münch. med. Wochenschr. 1901, Nr. 18.
108. Lipstein: Zentralbl. f. Bakteriol. 1902, Bd. XXXI, Nr. 10.
109. Gruber: Wien. klin. Wochenschr. 1901, Nr. 50.
110. Gengou: Annal. de l'inst. Past. T. XVI, 1902.
111. Moreschi: Berl. klin. Wochenschr. 1905, Nr. 37.
112. Gay: Zentralbl. f. Bakteriol. Bd. XXXIX, Heft. 5.
113. Neisser und Sachs: Berl. klin. Wochenschr. 1905, Nr. 44.
114. Friedberger: Deutsche med. Wochenschr. 1906, Nr. 15.

115. Schütze: Med. Klinik 1906, Nr. 18.
116. Wassermann und Bruck: Deutsche med. Wochenschr. 1906, Nr. 17 und Med. Klinik 1905, Nr. 55.
117. Rose: Inaug.-Dissert. Würzburg 1907.
118. Weil und Nakayama: Münch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 21.
119. Citron: Zentralbl. f. Bakteriol. 1906, XLI, Nr. 2.
120. Axamit: Zentralbl. f. Bakteriol. 1906, Bd. 52, Heft 4 5.
121. Wendelstadt: Zentralbl. f. Bakteriol. 1903, Bd. 34, Nr. 8.
122. Wassermann, Citron und Leva: Sitzung d. Vereins f. innere Med. in Berlin, März 1906.
123. Lüdke: Beiträge zur Klinik der Tuberkulose 1906, Bd. VI.
124. Wassermann, Neisser und Bruck: Deutsche med. Wochenschr. 1906, Nr. 19.
125. Detre: s. Citron: Deutsche med. Wochenschr. 1907, Nr. 29.
126. Wassermann, Neisser, Bruck und Schucht: Deutsche med. Wochenschrift 1906, Nr. 48.
127. Citron: Ibidem 1907, Nr. 29.
128. Wassermann und Plaut: Ibidem 1906, Nr. 44.
129. Citron: Berl. klin. Wochenschr. 1904, Nr. 43.
130. Arloing und Courmont: Compt. rend. 1898, S. 127 und Berlin. klin. Wochenschr. 1901.
131. Marzagalli und Figari: Annal. del istituto Maragliano 1904, Heft 1.
132. Bordet und Gengou: Compt. rend. Paris, 3. August 1903.
133. Morgenroth und Rabinowitsch: Deutsche med. Wochenschr. 1907.
134. v. Dungern: Münch. med. Wochenschr. 1899 und 1900.
135. Jensen: s. Sachs: Biochem. Zentralbl. 1903.
136. Richet und Héricourt: Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1900.
137. v. Leyden und Blumenthal: Deutsche med. Wochenschr. 1902.
138. Charcot: Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1902.
139. Hoyton: Brit. med. Journ. 1902.
140. Borrel: Annal. de l'inst. Past. T. 17, 1903, Nr. 2.
141. Engel: Deutsche med. Wochenschr. 1903, S. 897.
142. Mertens: Deutsche med. Wochenschr. 1904, S. 203.
143. Maragliano: Berl. klin. Wochenschr. 1904, S. 724.
144. Kullmann: Berl. klin. Wochenschr. 1904, S. 190.
145. Pribram: Zeitschr. f. exp. Pathol. Bd. 3, 1906, S. 28.
146. Salomon: Mitteil. d. Ges. f. innere Med. in Wien. Protokoll vom 13. Dez. 1906.
147. Kelling: Münch. med. Wochenschr. 1904, S. 1047 und Berl. klin. Wochenschrift 1905, S. 94.
148. Fuld: Berl. klin. Wochenschr. 1905, Nr. 535.
149. v. Dungern: Zeitschr. f. Krebsforschung 5. Bd., 1907.
150. Ranzi: Arch. f. klin. Chirurgie 84. Bd., 1907.

Druck der Kgl. Universitätsdruckerei von H. Stürtz in Würzburg.

VERHANDLUNGEN
DER
PHYSIKALISCH-MEDICINISCHEN GESELLSCHAFT
ZU
WÜRZBURG.
N. F. BAND XXXIX. №. 4.

ÜBER SAUERSTOFFAKTIVIERUNG

VON

WILHELM MANCHOT.

WÜRZBURG.
CURT KABITZSCH (A. STUBER'S VERLAG).
1908.

Jede Nummer ist als Separatabdruck auch einzeln käuflich.

Über Sauerstoffaktivierung.

Vortrag,

gehalten vor der physikalisch-medizinischen Gesellschaft zu Würzburg am 21. November 1907

von

Wilhelm Manchot.

Hochgeehrte Versammlung!

Die chemische Wirkung des Sauerstoffgases und der Sauerstoffüberträger, von welcher ich hier sprechen will, ist seit Dezennien Gegenstand der Untersuchung durch zahlreiche Forscher gewesen. Die Ergründung dieser Vorgänge ist ja in der Tat von hervorragender Bedeutung für das Verständnis einer grossen Anzahl sehr wichtiger Prozesse und von vornherein ist einleuchtend, dass Untersuchungen, welche sich mit dem Sauerstoff beschäftigen, mit ungeheuer vielen Einzelfragen der ganzen Chemie in Berührung geraten werden.

Es kann deshalb nicht meine Absicht sein, Ihnen einen Überblick über alle die zahllosen Untersuchungen zu geben, welche auf diesem Gebiete angestellt worden sind, sondern ich beabsichtige, über die hauptsächlichsten Resultate meiner eigenen Experimentalversuche zu berichten und den Gedankengang darzulegen, in dessen Verfolgung sie gewonnen wurden. Ich kann dabei in der zur Verfügung stehenden Zeit die Arbeiten anderer Forscher nur so weit heranziehen, als sie mit meinen eigenen in direktem Zusammenhang stehen[1]).

1) Eine ausführliche kritische Besprechung der neueren Literatur findet sich in dem Werke von *Engler* und *Weissberg*: „Kritische Studien über die Vorgänge der Autoxydation" (Braunschweig. Vieweg 1904).

Bei den Wirkungen des Sauerstoffgases ist man wohl meist geneigt, zweierlei Arten zu unterscheiden, die eigentlichen Verbrennungen, welche bei höherer Temperatur unter Feuererscheinung erfolgen und die Prozesse, welche bei niedriger Temperatur — etwa der gewöhnlichen Temperatur unserer Umgebung stattfinden. Ein prinzipieller Unterschied zwischen diesen beiden Arten von Oxydationen besteht wohl nicht, aber ein praktischer. Die ersteren verlaufen sehr rasch und entziehen sich dadurch unserer näheren Beobachtung, bei den letzteren erfolgt der Vorgang langsam und lässt sich in seinen Phasen studieren. Die Erkennung der einzelnen Phasen einer solchen „langsamen Oxydation" oder Autoxydation wie *M. Traube* diese Vorgänge genannt hat, ist jedoch noch immer verwickelt genug, und da eben deshalb greifbare Resultate schwer zu erzielen sind, so ist von jeher auf diesem Gebiet viel mehr geschrieben und debattiert als experimentiert worden.

Ich habe deshalb, als ich anfing, mich mit diesem Gegenstande zu beschäftigen, meine Hauptaufmerksamkeit auf die experimentelle Behandlung gerichtet, indem ich der Meinung war, dass es hauptsächlich darauf ankomme, neue Tatsachen aufzufinden, welche ganz unabhängig von der theoretischen Auslegung, die man bevorzugt, ihre Bedeutung behalten. Dabei habe ich besonderes Gewicht auf die Ermittelung der quantitativen Umsetzungsverhältnisse gelegt, in absichtlichem Gegensatz zu *Schönbein*, dem genialen Erforscher des Sauerstoffes, der aber bei allen seinen grossen Verdiensten mit seiner Meinung[1]) „das Was? sei zunächst wichtiger als das Wie viel?" und der damit zusammenhängenden Geringschätzung quantitativer Untersuchungen der Nachwelt ein verhängnisvolles Erbe hinterlassen hat. In der Tat liesse sich leicht bei namhaften späteren Bearbeitern des Gebietes eine gewisse Vorliebe nachweisen für eine Behandlung der Probleme durch rein qualitative Versuche, die dann durch Gegenversuche kontrolliert werden.

Fragen wir uns nun zunächst: Was tritt denn bei der Oxydation einer Substanz durch den Luftsauerstoff so auffällig hervor, dass es eines besonderen Studiums wert erscheint?

Das ist die ganz allgemein beobachtete Tatsache, dass durch die Einwirkung des Luftsauerstoffes ein Stoff entsteht, welcher ein stärkeres Oxydationsvermögen besitzt, wie der Luftsauerstoff selbst. Man hat diese Erscheinung als Aktivierung des Sauerstoffs bezeichnet.

1) *Schönbein*, Journ. f. prakt. Chem. 81, 16 (1860).

Die ersten Beobachtungen dieser Art verdanken wir *Schönbein*, welcher auch ihre fundamentale Bedeutung für den Mechanismus der Oxydationsprozesse erkannte.

Schönbein beobachtete in den vierziger Jahren des vorigen Jahrhunderts bei der langsamen Oxydation von feuchtem Phosphor das Auftreten von Ozon, einen Stoff, den er selbst 1840 bei der Elektrolyse von Schwefelsäure entdeckt hatte.

Man darf vielleicht sagen, es war ein unglücklicher Zufall, welcher *Schönbein* gerade diesen Prozess zuerst in die Hände spielte; denn es entstand dadurch begreiflicherweise in der Folgezeit die Meinung, dass man bei der Erklärung der Autoxydationsprozesse stets auch jener Phosphoroxydation gerecht werden, ein Analogon oder ein Gegenstück zu ihr konstruieren müsse und dies hat eher hemmend als fördernd auf den Fortschritt der Erkenntnis gewirkt.

Das Ozon fand sich nämlich — dies ist wesentlich für das Verständnis der Entwickelung, die das Studium der Oxydationsprozesse genommen hat — in der den Phosphor umgebenden Atmosphäre, d. h. getrennt von diesem und den aus ihm entstehenden Oxydationsprodukten. Demnach wurde, so schloss man, während ein Teil des Sauerstoffs vom Phosphor aufgenommen wurde, ein anderer Teil erregt oder „aktiviert".

Hierdurch kam die eigentlich befremdende und in der Chemie jeder Analogie entbehrende Vorstellung zustande, dass hier eine Art von Fernwirkung stattfinde, dass eine gewisse Menge Sauerstoff, ohne direkt an dem Oxydationsprozess beteiligt zu sein, doch von diesem auf geheimnisvolle Weise in Mitleidenschaft gezogen werde, eine Vorstellung, in die wohl unter dem Einfluss der elektrischen Bildung des Ozons der Gedanke an elektrische Vorgänge mithineinspielte.

Eigentümlicherweise steht gerade der Fall des Phosphors bis auf den heutigen Tag ganz vereinzelt da[1]), denn, so viel mir bekannt, hat man noch keinen anderen Autoxydationsprozess mit Ozonbildung auffinden können; wohl aber beobachtet man in sehr vielen Fällen die Entstehung eines Stoffes, der ein starkes Oxydationsvermögen besitzt,

[1]) Das Vorkommen des Ozons in der Flamme, welches zwar schon lange vermutet, aber erst kürzlich von *Franz Fischer* (Ber. 39, 940) mit Sicherheit nachgewiesen worden ist, hat mit den Autoxydationsprozessen nichts zu tun, da es nach *Nernst* nur der starken Erhitzung des Sauerstoffes zuzuschreiben ist. Auch beim Phosphor ist es nicht ausgeschlossen, dass die Ozonbildung nur Folge eines physikalischen Effektes ist, welcher bei der Oxydation auftritt.

der aber nicht Ozon, sondern Wasserstoffsuperoxyd ist, oder ein dem letzteren nahestehender Körper.

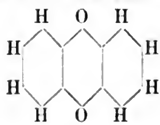
Versuch: Ich bringe Pyrogallol mit Barytwasser zusammen und setze die Lösung einige Augenblicke der Luft aus. Wenn ich dann ansäure und Jodkalium und Stärke zufüge, so tritt freies Jod auf.

In der Pyrogallollösung ist also durch die Wirkung des Luftsauerstoffes eine Substanz entstanden, welche den Jodwasserstoff energischer oder zum mindesten viel schneller oxydiert wie der Luftsauerstoff selbst.

Wie schon die starke Färbung der alkalischen Pyrogallollösung vermuten lässt, haben wir es hier mit einem komplizierten Prozess zu tun, welcher wenig Aussicht bot, über das, worauf es hier ankommt, nämlich die Rolle des Sauerstoffes, Aufschluss zu geben[1]).

Es erschien mir daher zweckmässig, die Untersuchung nicht bei einer Substanz wie das Pyrogallol zu beginnen, sondern bei einer solchen, welche ein widerstandsfähigeres Atomgerüst besitzt. Letzteres ist der Fall bei den Phenolen hochmolekularer Kohlenwasserstoffe, wie Anthracen, Phenanthren, Chrysen u. a.[2]).

Ein vorzügliches solches Beispiel bietet das Hydrochinon des Anthracens, welches man durch Reduktion von Anthrachinon



erhält. Dieses Hydrochinon, das sogenannte Oxanthranol, zeigt eine schöne und auffallende Reaktion, welche auch zur Erkennung des Anthracens dient. Es färbt sich mit Alkalien blutrot und diese blutrote Lösung wird durch Berührung mit der Luft sehr rasch vollständig entfärbt, indem sich Anthrachinon abscheidet.

Untersucht man jetzt die alkalische Flüssigkeit, so findet man in ihr beträchtliche Mengen von Wasserstoffsuperoxyd.

Versuch: Ich versetze Oxanthranol mit Barytwasser und schüttle bis zur Entfärbung. Nach dem Ansäuern giesse ich die Mischung auf ein Filter und versetze die ablaufende Flüssigkeit mit Titanschwefelsäure. Es tritt eine intensiv orangerote Färbung ein.

Das Wasserstoffsuperoxyd lässt sich in diesem Falle nicht allein

---

1) Vergl. *Harries*, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, 2954 (1902).

2) *Manchot*, Habilitationsschrift, Göttingen 1899 (Chem. Zentralbl. **1900**, I, 132). Liebigs Ann. **314**, 177.

qualitativ nachweisen, sondern auch **quantitativ** bestimmen. Zu diesem Zwecke mass ich 1. wieviel Sauerstoff aufgenommen wird, und bestimmte 2. nach beendigter Oxydation, wieviel Wasserstoffsuperoxyd entstanden ist, wobei wiederum die ausserordentliche Widerstandsfähigkeit des Anthrachinons von Nutzen ist, welche die Verwendung von Permanganat für diesen Zweck ermöglicht.

Die Reaktion zwischen Permanganat und Wasserstoffsuperoxyd erfolgt bekanntlich nach der Gleichung:

$$2\,KMnO_4 + 5\,H_2O_2 + 2\,H_2SO_4 = 5\,O_2 + K_2SO_4 + MnSO_4 + 7\,H_2O$$

d. h. es wird auf ein Molekül H_2O_2 ein Molekül O_2 entwickelt.

Am einfachsten bestimmt man demnach das Wasserstoffsuperoxyd gasometrisch, d. h. man misst, wieviel Sauerstoff entwickelt wird.

Führt man im vorliegenden Falle diese Bestimmung aus, so findet man, dass das entwickelte Gasvolumen genau so viel Kubikzentimeter beträgt, wie vorher absorbiert wurden, d. h. es wird bei der Oxydation der ganze aufgenommene Sauerstoff in H_2O_2 übergeführt.

$$AH_2 + O_2 = A + H_2O_2$$

Wasserstoffsuperoxyd ist also nicht ein nebensächliches, sondern ein Hauptprodukt dieser Oxydation.

Bei dieser Bestimmung habe ich einen Kunstgriff gebraucht, darin bestehend, dass Barytwasser benutzt wurde. Das entstehende H_2O_2 setzt sich mit $Ba(OH)_2$ zu unlöslichem BaO_2 um, und dadurch wird die Einwirkung des entstehenden H_2O_2 auf noch vorhandenes Oxanthranol verhindert. Verwendet man statt Barytwasser Natronlauge, so findet, wie experimentell nachweisbar ist, ein sekundärer Prozess statt

$$AH_2 + H_2O_2 = A + 2\,H_2O$$

da Na_2O_2 löslich ist. Es finden sich dann am Schlusse der Operation nur noch geringe und vor allem **wechselnde** Mengen von H_2O_2 vor. Letzteres ist nicht so selbstverständlich, wie es vielleicht scheinen möchte. So hat z. B. *Schönbein*, in bestimmten theoretischen Vorstellungen befangen, diese sekundäre Reaktion direkt in Abrede gestellt[1]).

Die Aufklärung der sekundären Prozesse ist also von der allergrössten Bedeutung für das Verständnis der Vorgänge. In weitaus den meisten Fällen ist ein solcher widerstandsfähiger Kern A nicht vorhanden. Meist wird auch dieser oxydiert und dadurch entstehen die komplizierten Verhältnisse, welche gewöhnlich vorliegen.

---

1) *Schönbein*, Journ. f. prakt. Chem. 81, 16 (1860).

Ich habe noch eine Reihe von anderen Körpern untersucht, welche dem Typus AH_2 eingeordnet werden können und dabei hat sich ergeben, dass die Gleichung

$$AH_2 + O_2 = A + H_2O_2$$

ganz allgemein den primären und einzigen Hauptprozess darstellt. So verhalten sich z. B. alle Hydrazokörper[1]), auch das Hydrazobenzol[2]) $C_6H_5NH - NHC_6H_5$.

Interessant ist ferner das Verhalten des Indigweisses, d. h. der Substanz, welche zum Färben mit Indigo dient.

Der Indigo ist eine sehr schwer lösliche Substanz. Um ihn in Lösung zu bringen, wendet man von altersher ein alkalisches Reduktionsmittel an, wodurch man eine alkalilösliche Leukoverbindung erhält. Mit dieser Lösung, welche sich an der Luft sehr rasch oxydiert, wird die Faser getränkt und durch die Oxydation schlägt sich der blaue Farbstoff auf der Faser nieder.

Dieser Vorgang gehorcht, wie ich mit *Herzog*[3]) nachgewiesen habe, demselben Schema

$$AH_2 + O_2 = A + H_2O_2.$$

Was folgt nun in theoretischer Beziehung aus diesen Versuchen?

Die scheinbar nächstliegende Deutung würde die sein, dass die labilen H-Atome dieser Hydroverbindungen durch O_2 herausoxydiert werden; sie involviert aber ganz selbstverständlich eine vorübergehende Anlagerung von O_2 an AH_2, also die primäre Bildung eines Oxydes O_2AH_2, welches dann zerfällt. In den vorliegenden Fällen stösst man jedoch auf grosse Schwierigkeiten, wenn man solche Superoxyde formulieren will, Schwierigkeiten, welche es unmöglich machen, diese Erklärung ohne weiteres zu akzeptieren. Ich möchte dies etwas ausführlicher auseinandersetzen.

Die Auffassung, dass die Autoxydationen zustande kommen durch primäre Peroxydbildung ist ziemlich neuen Datums. *Bach*[4]) einerseits und *Engler*[5]) andererseits haben sie 1897 unabhängig vonein-

1) *Manchot*, a. a. O.

2) *Manchot* und *Herzog*, Liebigs Ann. Chem. **316**, 331 (1901).

3) *Manchot* und *Herzog*, Liebigs Ann. **316**, 318 (1901).

4) *Bach*, Compt. rend. **124**, 951 (3. 5. 1897), ausführlicher Monit. scientif. **11**, 480 (1897).

5) *Engler*, Verhandl. d. naturw. Ver. Karlsruhe **13**, 72 (20. 11. 1896). *Engler* und *Wild*, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **30**, 1696 (29. 6. 1897).

ander und fast gleichzeitig ausgesprochen. Diese Theorie macht Gebrauch von einem Gedanken, den *Traube* zuerst vertreten hat und der einen wesentlichen Fortschritt gegenüber den älteren Vorstellungen bedeutet.

Traube führte die Aktivierungserscheinungen darauf zurück, dass bei der Autoxydation der Sauerstoff zunächst mit seinem ganzen Molekül O_2 in Aktion trete.

Diese Anschauung würde sich wahrscheinlich schon früher eine grössere Geltung verschafft haben, wenn *Traube* nicht selbst ihre Anwendbarkeit dadurch beschränkt hätte, dass er dieses Reagieren des Sauerstoffmoleküls bei allen Autoxydationen nur auf indirektem Wege, durch Spaltung des Wassers, erfolgen lassen wollte, z. B. beim Zink:

$$Zn + \begin{matrix} O\,H\,H \\ O\,H\,H \end{matrix} + O_2 = Zn(OH)_2 + H_2O_2$$

Die neue Peroxydtheorie machte sich von dieser Fessel frei, indem sie den Satz aufstellte, dass sich die oxydablen Körper selbst direkt mit dem Sauerstoffmolekül zu Peroxyden vereinigen. In einer geistvollen Darlegung versuchte *Bach* dieser Vorstellung Eingang zu verschaffen, aber es gelang ihm nicht, den an sich wertvollen Gedanken durch seine qualitativen Versuche auch experimentell wirklich zu begründen [1]). Vielmehr kommt *Engler* und *Wild* unbestreitbar das Verdienst zu, dass sie zuerst der Peroxydtheorie eine experimentelle Basis gaben, welche *Engler* und sein Mitarbeiter *Weissberg* in der Folge noch mehr befestigten [2]). Sie zeigten quantitativ, dass beim Triäthylphosphin $(C_2H_5)_3P$ die Sauerstoffaufnahme der Bildung von $(C_2H_5)_3PO_2$ entspricht. Später hat *Engler* in erfolgreicher Weise namentlich ungesättigte Kohlenwasserstoffe untersucht und ihre durch Aufnahme von O_2-Molekülen entstehenden Peroxyde zum Teil in Substantia isolieren können, vor allem beim Dimethylfulven C_8H_{10}, wo das Peroxyd $C_8H_{10}O_4$ auftritt. Er zeigte ferner für den vielumstrittenen Fall des Terpentinöls qualitativ, dass die Sauerstoffaktivierung hier nur

---

[1]) *Bach* demonstriert in Vermehrung der Beobachtungen *Schönbeins* und *Traubes* die Peroxydbildung bei einer grossen Anzahl organischer Körper, ohne indessen die Bildung von organischem Peroxyd und die Bildung von Wasserstoffsuperoxyd auseinander zu halten, eine Unterscheidung, auf welche *Engler* (1900) mit Recht besonderen Wert legt. Vergl. auch *Bodländers* Monographie „Über langsame Verbrennung" (Stuttgart, Enke 1899) S. 474.

[2]) Vergl. auch *E.* und *Frankenstein*, *E.* und *Wöhler*. Literatur siehe *Engler* und *Weissberg* a. a. O.

auf Bildung eines organischen Peroxydes beruhen kann und weder durch Ozon noch durch Wasserstoffsuperoxyd verursacht ist.

Bei den von mir untersuchten organischen Hydroverbindungen entsteht jedoch tatsächlich Wasserstoffsuperoxyd und zwar vergleichsweise viel glatter und schneller als die Bildung der *Engler*'schen Peroxyde erfolgt und für die intermediäre Bildung eines Peroxyds des AH_2O_2 ergab sich kein experimenteller Anhaltspunkt. Es musste deshalb, zumal damals 1899 die ganze Sachlage noch wenig geklärt war, die Frage aufgeworfen werden: Soll man gleichwohl diese hypothetischen Peroxyde AO_2H_2 annehmen oder gibt es noch eine andere Lösung? Bei der Beantwortung dieser Frage glaubte ich besonderes Gewicht auf den Umstand legen zu sollen, dass die Formulierung dieser Peroxyde nach der Strukturlehre sehr grossen Schwierigkeiten begegnet. Prinzipiell aber wird wohl niemand eine so bewährte Theorie, wie die Strukturlehre in einem Spezialfall für ungültig erklären wollen, solange sich noch eine andere Möglichkeit bietet. Diese Überlegungen veranlassten mich, den folgenden Gedankengang einzuschlagen:

Betrachtet man die Formeln dieser Substanzen, so enthalten sie offenbar locker gebundene, labile H-Atome, erwägt man ferner, dass Hydroanthrachinon sehr oxydabel, Anthrachinon dagegen ganz indifferent ist, so wird man geneigt sein, die Ursache der Oxydierbarkeit eben in dem leichten Reagieren dieser Wasserstoffatome zu erblicken.

Nun zerfällt das Hydrochinon des Benzols in der Hitze in Chinon und Wasserstoff

$$C_6H_4(OH)_2 = C_6H_4O_2 + H_2$$

und eine Dissoziation, welche in der Hitze stattfindet, muss auch in der Kälte zu einem wenn auch geringen Grade vorhanden sein, nur dass das Gleichgewicht

$$AH_2 \rightleftarrows A + H_2$$

hier schon bei einem äusserst geringen Betrage der Dissoziation eingetreten wäre. Naszenter Wasserstoff aber muss mit Sauerstoffgas so reagieren, dass Wasserstoffsuperoxyd entsteht. Dies ist bereits von *Traube* gezeigt worden.

Leitet man nämlich Sauerstoff an eine Kathode, an der sich H-Lonen entladen, so wird der Wasserstoff in Wasserstoffsuperoxyd

übergeführt. Also H_2O_2 nicht H_2O ist das primäre Produkt der Verbrennung von Wasserstoff bei gewöhnlicher Temperatur[1]).

Hiernach ist die Oxydation dieser labilen Hydroverbindungen eine indirekte, d. h. sie ist zurückgeführt auf die Oxydation von naszentem Wasserstoff. Dieser Kategorie lässt sich die Autoxydation einer grossen Anzahl organischer Verbindungen einreihen, nämlich aller derjenigen, welche solchen locker gebundenen Wasserstoff enthalten. Diese Lösung des Problems steht mit der Peroxydtheorie nicht in Widerspruch, vermeidet aber in einfachster Weise die Schwierigkeiten, welche die Strukturformulierung von Peroxyden hier bietet[2]).

Bei dieser Auffassung bildet offenbar die im Sauerstoffmolekül bestehende Verkettung zweier Sauerstoffatome die Voraussetzung für die Bildung von Wasserstoffsuperoxyd.

Letztere Annahme lässt sich experimentell kontrollieren, wenn man statt des Sauerstoffgases ein Oxydationsmittel verwendet, von welchem man mit Sicherheit weiss, dass es keine Verkettung von Sauerstoffatomen enthalten kann. Ein solches Oxydationsmittel ist das Stickoxyd NO.

Als die gleichen Substanzen, welche mit freiem Sauerstoff sehr glatt Wasserstoffsuperoxyd liefern, nämlich Oxanthranol und Indigweiss, mit Stickoxyd[3]) oxydiert wurden, war Wasserstoffsuperoxyd nicht einmal spurenweise entstanden. Die Reaktion verlief vielmehr glatt und quantitativ nach der Gleichung:

$$AH_2 + 2\,NO = A + N_2O + H_2O.$$

Es liegt in diesen Versuchen, wie mir scheint, der definitive Beweis dafür, dass das Sauerstoffmolekül hier als intaktes Ganze reagiert.

Die Beschäftigung mit den labilen Hydroverbindungen brachte mir zugleich Gelegenheit, die Bedeutung der Alkalien für die Autoxydation organischer Substanzen zu studieren. Es ergab sich

1) *Traube*, Ber. der deutsch. chem. Ges. **15**, 2426; vergl. *Richarz*, Zeitschr. f. anorg. Chem. **37**, 78.

2) Lässt man dieses Bedenken fallen (vergl. den Schluss dieses Vortrages), so kann man die Geschwindigkeit der Einzelphasen sich so denken, dass beide Vorstellungen zusammenfliessen.

3) *Manchot*, Ber. d. chem. Ges. **39**, 3510 (1906).

dabei, dass eine erhebliche Beschleunigung der Autoxydation durch Alkalien bei organischen Substanzen der verschiedensten Klassen auftritt und dass diese Beschleunigung durchaus nicht durch den chemischen Charakter der betreffenden Substanz, d. h. etwa durch Salzbildung oder dergl. erklärt wird. Vielmehr liegt eine Sauerstoffübertragung durch das Alkali vor, welche man mangels einer Erklärung eine katalytische nennen mag[1]). Auch die natürlich vorkommenden Pflanzenbasen üben nach *Schaer*[2]) eine solche beschleunigende Wirkung aus. Von Interesse sind in diesem Zusammenhang Beobachtungen von *Loeb*[3]), nach welchen das Wachstum niederer Organismen durch verdünntes Alkali erheblich beschleunigt wird.

Ich habe vorhin dargelegt, dass man zu einer einfachen Erklärung für die Autoxydation labiler Hydroverbindungen gelangt, wenn man sie als eine indirekte auffasst, d. h. als einen besonderen Fall der Oxydation von naszentem Wasserstoff ansieht.

Einen anderen Fall solcher Oxydation von naszentem Wasserstoff stellt die Autoxydation von Metallen wie Zink, Blei u. a. dar, wenn sie bei Gegenwart von Wasser erfolgt. Sie ist bereits von *Traube* in eben diesem Sinne gedeutet worden, welcher auch der neueren Theorie der elektro-chemischen Vorgänge entspricht[4]).

Meine weiteren Versuche beschäftigten sich mit der Frage, ob auch die Autoxydation von Metalloxydulverbindungen dieser Klasse von indirekten Autoxydationen angehört. Sie konnte in einigen Fällen durch die experimentelle Untersuchung ziemlich leicht bejaht werden.

Einen merkwürdigen Fall dieser Art bietet das Kobaltcyanür[5]).

Vermischt man die Lösung eines Kobaltsalzes bei Luftabschluss

---

[1]) Vergl. *Manchot*, Habilitationsschrift 1899. Chem. Zentralbl. 1900, I, 132. Biol. Zentralbl. **21**, 188 (1901). Lieb. Ann. **316**. 327 (1901). Meine neueren Versuche über das Verhalten des Ozons gegen Alkalien scheinen eine Erklärungsmöglichkeit für diese Vorgänge zu ergeben. Hierüber wird an anderer Stelle berichtet werden.

[2]) *Schaer*, Arch. d. Pharm. **243**, 198 (1905).

[3]) Pflügers Archiv **73**, 422.

[4]) Vergl. *Engler* und *Weissberg*, a. a. O. S. 94.

[5]) *Manchot* und *Herzog*, Ber. der deutsch. chem. Ges. **33**, 1742 (1900).

mit Cyankalium und erhitzt, so entwickelt sich Wasserstoff. Die kalte Lösung ist dementsprechend äusserst oxydabel und wenn man die Oxydation quantitativ verfolgt, so findet man, dass gerade doppelt so viel Sauerstoff verbraucht wird, als nötig ist, um das Kobaltcyanür in den normalen dreiwertigen Zustand überzuführen.

Wir können dies durch die folgende (nur schematische) Gleichung formulieren:

$$CoCy_2 + OHH = CoCy_2OH + H$$
$$2H + O_2 = H_2O_2,$$

da tatsächlich Wasserstoffsuperoxyd entsteht.

Ein noch einfacheres Beispiel einer solchen indirekten Autoxydation habe ich neuerdings beim Titanoxydul aufgefunden[1]).

Versetzt man das Oxydul des Titans $Ti(OH)_3$ mit Kali und schüttelt es mit Sauerstoff, so beträgt die Absorption wieder doppelt so viel als zur Bildung des normalen Oxydes $Ti(OH)_4$ erforderlich ist.

$$Ti(OH)_3 + H_2O = Ti(OH)_4 + H$$
$$2H + O_2 = H_2O_2$$

Die erste Reaktion lässt sich durch Kochen mit Kalilauge verwirklichen. Tatsächlich findet man das entwickelte Wasserstoffvolumen genau so gross wie das absorbierte Sauerstoffvolumen, wie es nach der zweiten Gleichung der Fall sein muss. Dieser Fall ist deshalb besonders instruktiv, weil man hier zwei sekundäre Reaktionen des Wasserstoffsuperoxyds erkennen und nach Belieben erfolgen lassen kann. Die eine besteht in der Oxydation noch vorhandenen Titanoxyduls durch H_2O_2, die andere in der Anlagerung von H_2O_2 an die entstandene Titansäure unter Bildung von Übertitansäure.

In der weiteren Verfolgung dieser Untersuchungen über die Metalloxydulverbindungen gelangte ich dazu, mich mit dem Eisenoxydul näher zu beschäftigen; denn auch $Fe(OH)_2$ vermag ohne Zweifel Wasser zu zerlegen, zwar nicht in der Weise, dass Wasserstoff gasförmig entwickelt wird, aber doch dann, wenn der Wasserstoff durch einen Depolarisator abgenommen wird. So kann man z. B. durch Eisenhydroxydul Wasserstoff auf Indigo übertragen, d. h. diesen zur Leukoverbindung reduzieren. Man darf deshalb auch hier eine Reaktion zwischen Metalloxydul und Wasser annehmen

$$Fe(OH)_2 + H_2O \rightleftarrows Fe(OH)_3 + H$$
$$2H + O_2 = H_2O_2$$

in der das Gleichgewicht sehr weit links liegt.

1) *Manchot* und *Richter*, Ber. der deutsch. chem. Ges. **39**, 320 (1906).

Verläuft die Autoxydation des Eisenoxyduls tatsächlich nach diesen Gleichungen, so muss das Eisenoxydul offenbar ebenfalls mehr Sauerstoff verbrauchen als dem Übergang in Oxyd entspricht.

Meine Versuche hierüber waren längere Zeit ganz erfolglos, denn Wasserstoffsuperoxyd war nicht aufzufinden. Nun ist die Oxydation des Eisenoxyduls ein seit uralten Zeiten bekannter Vorgang, den nicht nur unzählige unserer Mitmenschen, sondern auch viele meiner Fachgenossen beobachtet haben. *Scheele* benutzte bereits das Sauerstoffabsorptionsvermögen des $Fe(OH)_2$, um die „Feuerluft" von der gewöhnlichen Luft zu trennen und der Gedanke, bei einer so trivialen Sache noch etwas Neues finden zu wollen, hatte für den Experimentator selbst etwas Abenteuerliches. Die Versuche blieben deshalb immer wieder liegen, bis schliesslich ein Umweg zum Ziel führte.

Ich sagte mir, dass der primäre Prozess unmöglich der Formulierung

$$4\,Fe(OH)_2 + O_2 = 2\,Fe_2O_3 + 4\,H_2O$$

d. h. einer pentamolekularen Reaktion entsprechen könne und versuchte deshalb in Gemeinschaft mit *Herzog* die Ordnung der Reaktion nach dem Verfahren *vant Hoffs* zu bestimmen[1]). Diese äusserst mühsamen Versuche ergaben schliesslich eine bimolekulare Reaktionsordnung, worauf ich hier nicht näher eingehen kann. Sie hatten aber vor allem das Gute, dass wir uns die Autoxydation der Ferroverbindungen unter den verschiedensten Bedingungen vorführten. Hierbei machten wir die folgende auffallende Beobachtung:

Wenn wir die Absorption von Ferrosalzen organischer Säuren, wie Oxalsäure, Weinsäure, Zitronensäure bestimmten, so war diese stets grösser, als dem Oxydulgehalt entsprach, d. h. die organische Säure wurde dabei mitoxydiert. Die letztere ist hier das, was wir nach *Englers* Vorschlag einen Acceptor nennen. Um nun die Quantität dieses Mehrbetrags bestimmen zu können, muss man einen empfindlicheren Acceptor verwenden. Ein solcher ist die arsenige Säure. Bestimmt man die Sauerstoffabsorption des Eisenoxyduls in Gegenwart einer steigenden Menge von Kalium-Arsenit, so findet man, dass sie mit zwei Äquivalenten ein Maximum erreicht[2]). Die rote Farbe des Eisenoxyds tritt erst dann auf, wenn etwa doppelt so viel Sauerstoff verbraucht ist, als der Bildung von dreiwertigem Eisen entspricht.

---

1) *Manchot* und *Herzog*, Zeitschr. f. anorg. Chem. **27**, 397 (1901).

2) *Manchot* und *Glaser*, Zeitschr. f. anorg. Chem. **27**, 420 (1901).

Es handelt sich hier nicht etwa um geringfügige Differenzen, sondern es werden z. B. statt 15 ccm Sauerstoffgas deren 30 absorbiert.

Analoges wurde bei der Autoxydation des Chromoxyduls beobachtet[1]).

Für die Erklärung des Prozesses gibt es zwei Möglichkeiten. Entweder haben wir auch hier eine indirekte Autoxydation unter Bildung von Wasserstoffsuperoxyd, welches letztere dann von dem Acceptor verbraucht wird oder es bildet sich ein primäres Peroxyd von der Stufe FeO_2, welches Sauerstoff an den Acceptor abgibt und dadurch zur dreiwertigen Stufe des Eisens reduziert wird. Zwischen diesen beiden Möglichkeiten kann eine definitive Entscheidung gegenwärtig noch nicht getroffen werden, denn einerseits ist H_2O_2 hier nicht auffindbar, andererseits lässt sich kein Superoxyd isolieren. Es wird entweder H_2O_2 oder FeO_2 durch sekundäre Vorgänge sehr rasch zerstört[2]).

Wie man sieht, begegnen wir bei den chemischen Autoxydationen überall den sekundären Prozessen, und es ist notwendig sie aufzudecken, wenn wir einen Einblick in die Vorgänge gewinnen wollen. Es wird deshalb eine Frage naheliegen: Tritt diese sekundäre Sauerstoffübertragung auch bei den für uns wichtigsten Autoxydationsprozessen, den Vorgängen im lebenden Organismus, im Blute auf und in welcher Weise? Was ergibt sich, wenn wir die Erfahrungen der Autoxydationsstudien kombinieren mit dem, was wir über die Vorgänge im Blute wissen?

Nach dem Obigen darf als Grundprinzip der Autoxydation die Anlagerung des ganzen Sauerstoffmoleküls an die oxydable Substanz angenommen werden; folglich ist die Reaktion des Hämoglobins als etwas Analoges aufzufassen wie etwa die Autoxydation des Dimethylfulvens oder die von naszentem Wasserstoff. Das Produkt dieser Anlagerung, das Oxyhämoglobin, zeigt jedoch in seinem Verhalten eine wesentliche Verschiedenheit vom Oxyd des Dimethylfulvens und vom Wasserstoffsuperoxyd. Die Bindung zwischen Hämoglobin und

---

1) *Manchot* und *Wilhelms*, Lieb. Annal. **325**, 125.

2) Früher habe ich dem Ausbleiben von H_2O_2 mehr Bedeutung zugemessen als jetzt, denn wenn es auch sehr empfindliche Agenzien auf H_2O_2 gibt, so hat doch seither die Erfahrung gezeigt, dass der Nachweis selbst da negativ ausfallen kann, wo mit Sicherheit H_2O_2-Bildung zu vermuten ist.

Sauerstoff ist eine lockere, die Substanz ist dissoziabel, entsprechend dem Gleichgewichtsschema[1])

$$A + O_2 \rightleftarrows AO_2.$$

Es macht keine Schwierigkeiten, zu verstehen, dass bei einem solchen Gleichgewicht dem Massenwirkungsgesetz zufolge sowohl die Konzentration des Hämoglobins (A) wie die Konzentration des Sauerstoffes, d. h. dessen Druck, von Einfluss ist.

Es gibt eine sehr ähnliche chemische Reaktion, nämlich die Bindung des Stickoxydes durch Ferrosulfat, auf welcher der bekannte Nachweis der Salpetersäure beruht. Auch hier haben wir eine lockere Bindung des Gasmoleküls und ein Gleichgewicht zwischen Bindung und Dissoziation, welches wiederum von der Konzentration des Ferrosulfates und der Konzentration des Stickoxydes abhängig ist,

$$FeSO_4 + NO \rightleftarrows FeSO_4NO$$

und man kann auch hier zufolge einer mit *Zechentmayer*[2]) von mir ausgeführten Untersuchung durch Erhöhung des NO-Druckes die Reaktion von links nach rechts zu einer praktisch vollständigen machen, genau wie das durch Erhöhung des Sauerstoffdruckes bei der Reaktion zwischen Hämoglobin und Sauerstoff möglich ist.

Dieser Vergleich gerade mit einem Eisensalz liegt deshalb besonders nahe, weil ja das Eisen ein sehr wichtiger Bestandteil des Hämoglobins ist.

Nimmt man mit *Hüfner* eine feste Beziehung zwischen Eisengehalt und Sauerstoffbindung des Hämoglobins an, so wäre aus meinen oben erörterten Versuchen über die Absorption von Sauerstoff durch Ferroverbindungen abzuleiten, dass die Bindung von Sauerstoff durch Hämoglobin gerade doppelt so gross ist, als der durch Ferrosalze umsetzbaren Menge entspricht.

Diese letztere Schlussfolgerung scheint eine Bestätigung in dem Verhalten des Hämoglobins gegen Stickoxyd zu finden, denn *Hüfner* hat durch Messungen an Methämoglobin, bei denen die Methämoglobinmenge spektrophotometrisch bestimmt wurde, gefunden, dass das gebundene Stickoxydvolumen doppelt so gross ist, wie das gebundene Sauerstoffvolumen[3]). Auch ich beobachtete bei direkten Versuchen mit Blut das gleiche, d. h. ich fand das Stick-

[1]) So der Einfachheit halber statt xA yO_2.

[2]) *Manchot* und *Zechentmayer*, Liebigs Ann. **350**, 368 (1906).

[3]) *Hüfner* und *Reinbold*, Arch. f. Anat. u. Physiol. **1904**, 217.

oxydvolumen doppelt so gross wie das Vergleichsvolumen Sauerstoff oder Kohlenoxyd[1]). Es kann hiernach die Beziehung zwischen Eisengehalt und Gasbindung nur eine indirekte sein. Auf 1 Fe-Atom kommen

im Blute:	1 O_2	1 CO	2 NO
in Ferro-Verbindungen:	$^1/_2$ O_2	—	1 NO

Die leichte Dissoziation des Oxyhämoglobins in Sauerstoff und Hämoglobin unterscheidet dasselbe charakteristisch von dem Peroxyd des Wasserstoffes, denn im Wasserstoffperoxyd ist die Bindung zwischen Sauerstoff und Wasserstoff eine feste, die Bindung zwischen den beiden Sauerstoffatomen dagegen eine lockere. Es spaltet leicht ein Atom Sauerstoff ab und ist dementsprechend eine sehr reaktionsfähige Substanz. Ganz anders steht es mit der Sauerstoffabgabe des Oxyhämoglobins. Wir kommen so zu der oft diskutierten Frage, in welcher Weise die Verwertung des an das Hämoglobin gebundenen Sauerstoffes erfolgt, mit anderen Worten, wie die innere Atmung vor sich geht.

Man hat erörtert, ob direkt im arteriellen Blute eine innere Sauerstoffzehrung, d. h. eine Reduktion des Oxyhämoglobins stattfindet. In diesem Falle müssten, je nachdem, ob das Auspumpen des Blutes schnell oder langsam erfolgt, wechselnde Mengen Sauerstoff gewonnen werden. Dies ist aber nicht der Fall, wenn man den Einfluss von Mikroben ausschliesst[2]). Man kann das auch durch einen sehr einfachen Versuch erkennen. Wenn man nämlich frisches Blut in einem Gefäss, welches mit einer Gasbürette verbunden ist, mit Luft bis zur konstanten Einstellung schüttelt, wobei natürlich für Temperaturausgleich gesorgt werden muss, so bleibt das Niveau der Sperrflüssigkeit unverändert, wie oft man auch, selbst nach mehreren Stunden, das Schütteln wiederholt.

Nur zuweilen tritt, namentlich an heissen Tagen, schon nach einigen Stunden merkliche Reduktion ein, d. h. die Flüssigkeit nimmt beim Stehen etwa die Farbe des Hämoglobins an und wird dann beim Schütteln wieder hellrot unter gleichzeitiger Absorption von Sauerstoff. Aber diese Erscheinung ist nicht die normale und zweifellos durch Mikroorganismen verursacht.

Jedenfalls aber erfolgt eine etwaige Reduktion des Blutes durch die in ihm enthaltenen Stoffe so langsam, im Verhältnisse zur Ge-

[1]) *Manchot,* noch nicht publizierte Versuche.
[2]) Vergl. *Bohr, Nagels* Handbuch der Physiol. S. 221 (1905).

schwindigkeit des Blutkreislaufs, dass sie schon deshalb für die Verwertung des Sauerstoffs so gut wie nicht in Betracht kommt.

Es gibt noch eine rein chemische und schon lange bekannte Tatsache, welche definitiv beweist, dass eine sekundäre Sauerstoffübertragung im arteriellen Blute selbst nicht stattfinden kann, die aber, wie es scheint, hier nie herangezogen wurde. Es ist dies die Gleichheit des absorbierten Kohlenoxydvolumens mit dem Sauerstoffvolumen. Diese beweist, dass weder eine sekundäre Übertragung des Sauerstoffes vom Oxyhämoglobin auf reduzierende Substanzen, noch auf noch nicht oxydiertes Hämoglobin im Blute selbst stattfindet, denn sonst müssten anstatt der beobachteten völligen Übereinstimmung von Kohlenoxyd und Sauerstoffvolumen sehr grosse und schwankende Differenzen gefunden werden.

Als ich ferner Oxyhämoglobin mit Natriumsulfit oder arsenigsaurem Natrium zusammen brachte, also gerade mit solchen Substanzen, welche bei den Autoxydationsversuchen sich als ausgezeichnete Acceptoren, d. h. Abnehmer für den Peroxydsauerstoff bewährt haben, verhielt sich das Oxyhämoglobin diesen gegenüber ganz indifferent; es wurde also keineswegs prompt reduziert und dementsprechend erfolgte keineswegs kontinuierliche Weiterabsorption von Sauerstoff.

Die Verwertung des an das Hämoglobin gebundenen Sauerstoffes findet also nicht direkt im arteriellen Blute, sondern an anderer Stelle, nämlich in den Geweben statt. Diese Schlussfolgerung, welche in der Physiologie auf Grund von Versuchen mehr physikalischer Natur bereits vor langer Zeit gezogen wurde, wird demnach durch die chemischen Gründe, welche sich aus den Autoxydationsstudien herleiten, bestätigt. Letztere geben zugleich eine Vorstellung davon, wie es der Organismus chemisch möglich macht, Sauerstoffbindung und Sauerstoffverwertung räumlich zu trennen.

Bei den meisten rein chemischen Autoxydationen besteht diese Trennung nicht, es sei denn, dass man sie absichtlich und künstlich bewirkt, z. B. indem man Barytwasser zusetzt, um entstandenes Wasserstoffsuperoxyd unwirksam zu machen, wie es bei meinen oben erwähnten Versuchen geschah.

Die Nutzbarmachung des Sauerstoffes in den Geweben haben wir uns so zu denken, dass hierbei Fermente die Rolle von Sauerstoffüberträgern spielen, indem sie das im Oxyhämoglobin noch vorhandene Sauerstoffmolekül den zu oxydierenden Stoffen aufzwingen mit dem Endeffekt, dass der molekular in den Organismus eingetretene Sauer-

stoff schliesslich in der möglichst ausgenutzten Form als einzelnes völlig durch andere Elemente abgesättigtes Atom gebunden ist.

Solche „oxydierende Fermente" sind in der Tat im Organismus in verschiedenen Organen schon vor langer Zeit aufgefunden worden.

Bezüglich des Pflanzenorganismus ist nach dieser Richtung in neuerer Zeit ein bemerkenswerter Schritt vorwärts getan worden. *Chodat* und *Bach*[1]) zerlegten die in Presssäften vorhandenen Oxydationsfermente in zwei Fraktionen welche, nach ihrem qualitativen Verhalten zu schliessen, verschieden sind. Die eine fungiert als Sauerstoffüberträger („Peroxydase"), die andere enthält ein Peroxyd. Sie betrachten die in der zweiten Fraktion enthaltene und von ihnen „Oxygenase" genannte Substanz als den Sauerstoffbinder, weil sie durch die „Peroxydase" aktiviert wird. Die Oxygenase-Fraktion war allerdings stets peroxydasehaltig; dagegen gelang es umgekehrt, die Peroxydasefraktion von Oxygenase zu befreien.

Aus dem oben Gesagten geht hervor, dass im tierischen Organismus die Trennung von Sauerstoffbindern und Sauerstoffüberträgern in sehr weitgehendem Masse präexistiert, insofern das arterielle Blut nach seinem Verhalten als frei von Sauerstoffüberträgern anzunehmen ist. Zum mindesten muss es frei sein von solchen Überträgern, welche den Sauerstoff des Oxyhämoglobins auf die normalerweise im arteriellen Blut vorhandenen Stoffe übertragen könnten[2])

Man sieht, welch ausserordentlich grosse chemische Bedeutung der Frage zukommt, ob eine Sauerstoffzehrung im Blute stattfindet. Der Zweck dieser Ausführungen war, darauf hinzuweisen, dass die bereits bekannten Tatsachen genügen, um diese Frage zu beantworten und zwar um sie mit Sicherheit zu verneinen.

Dagegen bietet die Erklärung der Vorgänge, welche bei der Sauerstoffübertragung durch Fermente stattfinden, erhebliche Schwierigkeiten. Diese Schwierigkeiten sind um so grösser, als schon bei rein chemischen Prozessen die Erklärung solcher Übertragungserscheinungen noch sehr mit Zweifel und Unsicherheit behaftet ist.

Meine weiteren Versuche stehen mit diesen Problemen in nahem Zusammenhang. Sie knüpfen zunächst an die vorhin mitgeteilten Be-

[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **36**, 606.

[2]) Die Gegenwart eines Fermentes im Blute (Katalase), welches Wasserstoffsuperoxyd gegenüber zersetzend oder sauerstoffübertragend wirkt, widerspricht dieser Folgerung nicht. Einige Blutarten enthalten übrigens sehr wenig Katalase (Nach *Lesser*, Zeitschr. f. Biol. 48, 1 (1906).

obachtungen an, dass das Eisenoxydul zwei Äquivalente gasförmigen Sauerstoff umsetzt und nicht nur eins. Nimmt man einmal an, dass die Erscheinung durch ein primäres Peroxyd FeO_2 verursacht ist, so ergeben sich Konsequenzen, die experimentell prüfbar sind.

Von besonderem Interesse erschien vor allem die Frage: Tritt eine gleiche oder ähnliche Erscheinung ausser bei freiem Sauerstoff auch bei anderen Oxydationsmitteln auf?

Dies ist nun in der Tat der Fall. Bei der Oxydation von Eisenoxydul durch Wasserstoffsuperoxyd, Chromsäure, Übermangansäure und viele andere Oxydationsmittel wird ebenfalls Sauerstoffaktivierung beobachtet, d. h. es werden Substanzen — Acceptoren —, welche in der Lösung zugegen sind, cooxydiert[1]).

Versuch: Ich gebe zu einer sehr verdünnten angesäuerten Chromsäurelösung Jodkalium und Stärke, es tritt keine Jodabscheidung ein. Aber die Blaufärbung erfolgt augenblicklich und intensiv, wenn ich Ferrosulfat zusetze[2]).

Analog verhalten sich viele andere ungesättigte Metallverbindungen z. B. Chrom-, Titan-, Vanadin-, Molybdän-, Wolfram-, Uranoxydulverbindungen.

Es wird hierdurch zunächst sehr wahrscheinlich, dass alle Theorien der Sauerstoffaktivierung, welche sich auf den gasförmigen Sauerstoff beschränken und auf andere Oxydantien nicht übertragbar sind, verworfen werden müssen.

Von allen Forschern, welche Theorien der Sauerstoffaktivierung aufstellten, hat merkwürdigerweise nur *Schönbein* versucht, mit seiner Theorie auch den anderen Oxydationsmitteln gerecht zu werden. Aber, wenn wir ihm auch wichtige Beobachtungen verdanken, hat er doch eine Förderung des theoretischen Problems nicht erreicht. Seine Vorstellung, die Aktivierung der Oxydationsmittel komme dadurch zu stande, dass letztere Ozon oder „Antozon" abgeben, hat sich nicht halten können. Das Antozon existiert nicht und was das Ozon angeht, so habe ich mit *Kampschulte* neuerdings bei der Einwirkung von Ozon auf metallisches Silber[3]) eine Erscheinung beobachtet, welche, wenn man mit *Schönbein* von der Aktivierung des freien Sauerstoffs, der Chromsäure u. a. spricht, eine „Aktivierung des Ozons" zu nennen wäre und damit verliert die Vorstellung *Schönbeins* offenbar ihren Sinn.

---

1) *Manchot* und *Wilhelms*, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, 2479 (1901). Lieb. Annal. **325**, 105 (1902).

2) Bezüglich der Konzentrationen vergl. die Originalarbeit.

3) *Manchot* und *Kampschulte*, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **40**, 2891 (1907).

Versuch: Eine vor die Mündung einer Siemensröhre gehaltene reine Silberplatte verändert sich nicht, nach dem Einreiben mit Eisenoxyd aufs neue dem Ozon ausgesetzt wird sie sofort blauschwarz.

Um die Aufklärung dieser Vorgänge zu erreichen, schien es mir vor allem notwendig, auch hier endlich einmal aus der bloss qualitativen Behandlung herauszukommen und die Umsetzungen der reagierenden Stoffe quantitativ festzulegen.

Ich habe deshalb für die Untersuchung die Fragestellung in der folgenden Weise formuliert: Wieviel Sauerstoff verbraucht das Eisenoxydul überhaupt unter der Wirkung von Oxydationsmitteln, wie Chromsäure, Übermangansäure, Wasserstoffsuperoxyd u. a.? Die Frage mag auf den ersten Blick sonderbar erscheinen, handelt es sich doch um Reaktionen, welche sozusagen zum chemischen Handwerkszeug gehören, denn es gilt ja seit Jahrzehnten als eine ausgegemachte Sache, dass eben in diesen Fällen das Eisenoxydul vom zweiwertigen in den dreiwertigen Zustand übergeht und der Sauerstoffverbrauch diesem Übergang entspricht. Indessen ergab die Untersuchung, dass dies gleichwohl nicht der Fall ist, sondern primär mehr Sauerstoff verbraucht wird, als einem Äquivalent pro Atom Eisen entspricht. Als nämlich Ferrosulfat mit Wasserstoffsuperoxyd bei Gegenwart von Jodkalium oxydiert wurde, fanden wir im ganzen drei Äquivalente Sauerstoffverbrauch. Das gleiche ergab sich bei der Chromsäure, als man hier das Jod titrierte, welches bei dem vorhin demonstrierten Versuch in Freiheit gesetzt wird. Entsprechendes fanden wir auch bei der Übermangansäure. Es wurden also in allen drei Fällen im ganzen pro Atom Eisen drei Äquivalente Sauerstoff verbraucht, von denen eines durch den Übergang des Eisens in die Ferristufe und zwei durch die gleichzeitig stattfindende Oxydation der Acceptorsubstanz umgesetzt werden.

Dieses Resultat scheint also eine indirekte Bestätigung für die oben gemachte Annahme zu bilden, dass die Sauerstoffaktivierung bei der Oxydation mit freiem Sauerstoff durch ein intermediäres Peroxyd zustande kommt, welches bei der Einwirkung von Sauerstoffgas FeO_2, bei Chromsäure, Wasserstoffsuperoxyd und Übermangansäure Fe_2O_5 wäre. Ich habe für diese intermediären Gebilde die Bezeichnung „Primäroxyde“ vorgeschlagen[1]), welche sich seitdem eingebürgert hat.

Diese Primäroxyde in Substantia zu isolieren, ist beim Eisen bisher nicht gelungen, und wegen der Unbeständigkeit derselben sind Be-

[1]) *Manchot*, Lieb. Annal. **325**, 93 (1902).

mühungen in dieser Richtung auch ziemlich aussichtslos. Dagegen war es in einigen anderen Fällen möglich, die Entstehung von solchen intermediären Peroxyden direkt wahrzunehmen. So tritt bei der Oxydation des Titanoxyduls mit Permanganat intermediär Übertitansäure auf, die an ihrer Färbung zu erkennen ist[1]). Ganz Analoges habe ich mit Fischer[2]) beim Vanadin beobachtet, wo ebenfalls bei der Oxydation mit Permanganat eine sehr charakteristische Färbung auftritt, die auf intermediäre Bildung von Übervanadinsäure hinweist.

Die intermediären Peroxyde FeO_2 und Fe_2O_5 entsprechen, wie man sieht, Oxydationsstufen des Eisens, welche über dem Oxyd Fe_2O_3 liegen. Dennoch reagieren die Eisenoxydverbindungen nicht analog wie die Ferroverbindungen, d. h. sie reagieren zwar auch, aber sehr viel langsamer und schwächer. Wenn wir also dem System von Jodwasserstoff und Chromsäure Ferrisulfat zusetzen, bekommen wir nicht die momentane Ausscheidung von Jod, welche durch Ferrosulfat herbeigeführt wird. Man muss hieraus schliessen, dass diese Primäroxyde FeO_2 und Fe_2O_5 direkt aus der zweiwertigen Stufe des Eisens gebildet werden und dass ihrer Bildung nicht eine Entstehung von dreiwertigem Eisen vorangeht, welches letztere im Gegenteil erst durch Zerfall oder Reduktion dieser Primäroxyde sich bildet. Wir haben hier ein Beispiel der sogenannten Stufenregel, um einen *Ostwald*schen Ausdruck zu gebrauchen, welche die allgemeine Erfahrung wiedergibt, dass bei chemischen Umsetzungen zuerst nicht die stabilen sondern gerade labile Produkte entstehen.

Als weitere Beispiele dieser Art sind zu nennen: die Autoxydation von nascentem Wasserstoff, welche, wie oben ausgeführt, Wasserstoffsuperoxyd, nicht Wasser ergibt, ferner die Oxydation der Alkalimetalle zu Superoxyden, welche schon *Gay-Lussac* und *Thénard* beim Natrium und Kalium beobachteten und die noch deutlicher beim Rubidium nach *Erdmann* und *Köthner*[3]) zutage tritt: $Rb + O_2 = RbO_2$.

Analog verhalten sich Magnesium[4]), Blei und, wie ich kürzlich beobachtete, das Cadmium[5]).

---

1) Nach freundlicher Privatmitteilung von Prof. *Knecht*, Manchester.

2) *Manchot* und *Fischer*, Lieb. Annal. **357**, 132 (1907).

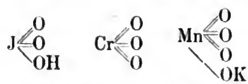
3) *Erdmann* und *Köthner*, *Lieb.* Annal. **294**, 55 (1899).

4) *Engler*, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **33**, 1111.

5) *Manchot*, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **39**, 1170 (1906).

Die Frage, wie derartige Erscheinungen zustande kommen, steht in nahem Zusammenhang mit der Vorstellung, welche wir uns von der Konstitution der Superoxyde machen. Es gibt zwei Möglichkeiten: Entweder leiten sich die höheren Oxyde eines Elementes von einer hochwertigen Stufe desselben ab oder sie entstehen durch Verkettung der Sauerstoffatome miteinander.

Während vor Jahrzehnten die Verkettung der Sauerstoffatome in den Superoxyden eine häufig gemachte Annahme war, die man durch thermochemische Beziehungen zu stützen suchte, (*Thomson*[1]), *Richarz*[2]), ist in neuerer Zeit, wohl hauptsächlich unter dem Einfluss des periodischen Systems die Neigung hervorgetreten, die sauerstoffreichen Oxyde von einem hochwertigen Elementaratom abzuleiten, z. B.



ohne dass indessen diese Formulierung ihrerseits direkt auf experimenteller Basis stünde.

Es erschien mir von Wichtigkeit, eine Untersuchung nach dieser Richtung nicht auf den Sauerstoff zu beschränken, sondern auch andere mehrwertige Elemente zu vergleichen. Ich stellte mir deshalb die Frage: Was entspricht bei den Verbindungen der Metalle mit mehrwertigen Elementen (wie z. B. Silicium) dem, was wir bei den Sauerstoffverbindungen die Oxydationsstufe nennen? Liegt eine hohe Wertigkeit des Metalls oder aber eine Verkettung der Silicium-Atome vor? In der Verfolgung dieses Gedankens habe ich einige Si-reiche Metallsilicide dargestellt und bin bei ihrer Untersuchung auf experimentellem Wege zu dem Schluss gekommen, dass sie untereinander verkettete Siliciumatome enthalten[3]).

Bei den höheren Peroxyden, wie Chromsäure, Übermangansäure und anderen eine Entscheidung in dem einen oder dem anderen Sinne zu treffen, dazu fehlte es bisher an einer experimentellen Handhabe. Eine solche ergab sich bei meinen Versuchen über die Oxydationswirkung der Chromsäure, als nämlich das Eisenoxydul durch

[1]) *Thomson*, Thermochem. Untersuch. 1882.

[2]) *F. Richarz*, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **21**, 1675 (1888).

[3]) *Manchot* und *Kieser*, Lieb. Annal. **337**, 353 (1904), **342**, 356 (1905). Sitzungsberichte der Phys.-med. Ges. zu Würzburg 15. 12. 1904. *Manchot* und *Fischer*, Lieb. Annal. **357**, 129 (1907).

andere Metalloxydule ersetzt wurde. Zunächst ergab die Einführung von Titanoxydul[1]) in das System Chromsäure + Jodwasserstoff dasselbe quantitative Resultat wie das Eisen. Diese beiden Elemente haben das Gemeinsame, dass ihre Oxydulverbindungen (FeO bezw. Ti_2O_3) um ein Äquivalent unter der Stufe des stabilen Oxydes (Fe_2O_3 bezw. TiO_2) liegen. Es lag deshalb die Frage nahe: Welche quantitativen Umsetzungsverhältnisse werden eintreten, wenn diese Differenz nicht ein, sondern mehrere Äquivalente beträgt? Einen solchen Fall bietet das Uran, bei welchem der Übergang der Stufe UO_2 in UO_3 glatt zu bewerkstelligen ist.

Führt man in ein System von Chromsäure und Jodwasserstoff eine bekannte Menge von Uranoxydul ein und bestimmt das ausgeschiedene Jod, so findet man, dass letzteres ein Äquivalent beträgt[2]).

Ein Atom Uran setzt also drei Äquivalente Sauerstoff um, von denen es zwei selbst verbraucht und eins auf den Jodwasserstoff überträgt. Mit anderen Worten: es werden auch hier wie beim Eisen und Titan die drei Äquivalente der Chromsäure auf einmal ausgelöst.

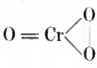
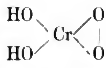
Diese Resultate führen, wie mir scheint, zu zwei Schlussfolgerungen[3]).

1. Die Chromsäure reagiert bei der Oxydation primär unter Anlagerung ihres ganzen Moleküls, wie der freie Sauerstoff.

2. Die drei Sauerstoffäquivalente der Chromsäure stehen unter einander in direktem Zusammenhang.

Die erste Schlussfolgerung werde ich später noch erörtern, die zweite ist offenbar nur dann möglich, wenn in der Chromsäure zwei Sauerstoffatome direkt miteinander verkettet sind.

Ich glaube dies durch die folgende Konstitutionsformel der Chromsäure ausdrücken zu können:


bezw.


Diese Konstitutionsformel der Chromsäure betrachte ich als eine zur Diskussion gestellte Hypothese. Wer sie aber nicht anerkennen

---

1) *Manchot* und *Richter*, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **39**, 488 (1906).

2) *Manchot*, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **39**, 1352 (1906). *Manchot* und *Kraus*, ibid. **39**, 3512 (1906).

3) Bezüglich näherer Diskussion dieser Folgerungen sei auf die oben zitierten Abhandlungen und ausserdem auf eine demnächst an anderer Stelle erscheinende Publikation verwiesen.

will, wird doch zugeben müssen, dass die schematische Formulierung der höheren Oxyde als Derivate eines hochwertigen Atoms in vielen Fällen eine ziemlich willkürliche ist und dass, andererseits für das Verständnis der Oxydationsvorgänge die Verkettung der Sauerstoffatome in Oxydationsmittel und Oxydationsprodukt eine wichtige Rolle spielt, indem sie z. B. das eigentümliche Überspringen der nächst höheren Stufe (s. oben) erklärt. Bedarf es doch kaum des Hinweises, dass es ja Oxydationsmittel gibt, bei denen diese Verkettung der Sauerstoffatome unzweifelhaft vorhanden ist, nämlich freier Sauerstoff, Wasserstoffsuperoxyd und Ozon. Dass die Entstehung von Wasserstoffsuperoxyd nur der Gegenwart einer Sauerstoffkette im O_2-Molekül zuzuschreiben ist, habe ich experimentell direkt bewiesen, indem ich wie oben erwähnt, die gleichen Substanzen, welche mit Sauerstoff glatt H_2O_2 liefern, mit NO oxydierte und das Ausbleiben von Wasserstoffsuperoxyd feststellte.

Für die Oxydationsprozesse überhaupt kommen also folgende Momente in Betracht, von denen bald das eine bald das andere mehr augenfällig ist: ausser dem selbstverständlich notwendigen ungesättigten Zustand der oxydablen Substanz, ihrem Bestreben, überhaupt zu reagieren,

1. die Anlagerung des Oxydationsmittels,
2. die Bildung eines Primäroxydes,
3. die Verkettung der Sauerstoffatome in beiden,

letzteres als eine zwar nicht überall aber häufig auftretende Begleiterscheinung. Hiervon ist das erste das Wichtigste, denn es ist folgendes zu erwägen: Für die Autoxydation ist erwiesen, dass sie durch Reagieren des Sauerstoffes als ganzes Molekül erfolgt. Bei dem Übergang zu anderen Oxydationsmitteln hat man also zu prüfen, worin bei ihrem Reagieren die Analogie mit dem freien Sauerstoff zum Ausdruck kommt. Besteht sie in der Anwesenheit einer Sauerstoffkette im Molekül des Oxydationsmittels? Besteht sie in der Bildung eines Peroxydes, oder besteht sie in der Anlagerung des Oxydationsmittels? Diese drei Gesichtspunkte wurden, wie oben entwickelt, experimentell geprüft und es hat sich ergeben, dass der letztere, der wichtigste, überall in Betracht kommende ist. In der Tat könnte man ja auch von vornherein sagen: Die Anlagerung des Oxydationsmittels ist diejenige Annahme, welche die eigentliche Analogie zwischen

freiem Sauerstoff und anderen Oxydationsmitteln zum Ausdruck bringt: sie trifft den Kern der Sache.

Dementsprechend habe ich schon vor Jahren darauf hingewiesen, dass es für das volle Verständnis der Oxydationsprozesse einmal notwendig sein werde, bis auf die primäre Anlagerung des Oxydationsmittels zurückzugehen [1]). Allein hier tauchte eine grosse Schwierigkeit auf. Derartige primäre Anlagerungsvorgänge waren als sehr hypothetisch zu betrachten, weil sie sich nach der Valenzlehre nicht formulieren lassen.

Ich habe oben gezeigt, dass z. B. die Chromsäure sich analog wie der Sauerstoff als ganzes Molekül an die oxydablen Substanzen anlagert. Für die Formulierung eines solchen Additionsproduktes $FeSO_4 . H_2CrO_4$ müsste man aber die Strukturlehre völlig verlassen und noch über die Vorstellungen hinausgehen, welche *Werner* für die Metallammoniakverbindungen und die komplexen Salze entwickelt hat.

Indessen, nachdem es *Werner* [2]) gelungen ist, zu zeigen, dass es tatsächlich chemische Verbindungen gibt, welche ausserhalb der Strukturformulierung stehen, erscheinen derartige Anschauungen doch nicht mehr so gewagt, wie früher. Für mich ist hier eine Untersuchung über die Kohlenoxydverbindungen des Kupferoxyduls [3]), die ich in Gemeinschaft mit *J. N. Friend* ausführte, von ausschlaggebender Bedeutung geworden.

Wir fanden nämlich, dass auf ein Cu-Atom ein CO gebunden wird, was mit der Auffassung des Cuproatoms als einwertiges und des Kohlenoxydes als zweiwertiges Radikal (—CuCl und $=$ CO) nicht zu vereinigen ist. Es bleibt hier nur die Möglichkeit, dass eine sogenannte Molekularverbindung entsteht, die sich eben nicht der Valenzlehre einordnet.

Von Wichtigkeit ist hierbei unsere Beobachtung, dass nicht das Kupferchlorür selbst, sondern seine Verbindungen mit Wasser, Ammoniak, Anilin, Pyridin und anderen organischen Substanzen Kohlenoxyd binden. Wir synthetisierten also durch Zusammenbringen von CuCl mit organischen Substanzen (A) Verbindungen, welche die Eigenschaft besitzen, Kohlenoxyd zu absorbieren. Diese Verbindungen sind dissoziabel

1) *Manchot*, Lieb. Annal. **325**, 102 (1902), vergl. auch *Manchot* und *Kampschulte*, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **40**, 4984 (1907).

2) Vergl. den zusammenfassenden Vortrag *Werners*, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **40**, 15 (1907).

3) *Manchot* und *Friend*, Lieb. Annal. 1908 (im Druck).

$$CuClA_2 + CO \leftarrow \quad \rightarrow CuClA_2CO$$

wie die Kohlenoxydverbindung des Hämoglobins.

Man gewinnt so wenigstens eine Vorstellung davon, wie durch Zusammentritt eines Metallsalzes mit organischen Molekülen die ungesättigten Komplexe entstehen können, welche das eigentümliche Bindungsvermögen für Gase, wie CO, NO, O_2 besitzen, die das Hämoglobin zeigt und es ist in diesem Zusammenhang von einigem Interesse, dass es auch kupferhaltiges Blut gibt (Oktopus), in welchem Kupfer die Stelle von Eisen zu vertreten scheint.

So wird es auch verständlich, dass die quantitativen Absorptionserscheinungen bei einem komplizierten eisenhaltigen Gebilde wie das Hämoglobin ist, andere sein können, als bei den gewöhnlichen ungesättigten Eisensalzen (s. oben).

Durch diese Überlegungen tritt das Studium der Autoxydation in eine neue Phase, denn es liegt offenbar kein prinzipieller Grund vor, warum die Bindung von Sauerstoff nicht analog wie die von Kohlenoxyd durch molekulare Anlagerung sollte erfolgen können. Für die experimentelle Untersuchung ergibt sich also die folgende Fragestellung: Es wird zu prüfen sein, ob in der Tat eine Anlagerung des Sauerstoffmoleküls ohne direkte Beziehung zur Anzahl der ungesättigten Valenzen einzelner Atome stattfindet, d. h. derart, dass nur der ungesättigte Gesamtcharakter des reagierenden Atomkomplexes die Anlagerung veranlasst.

Die Gesetze, nach denen derartige Additionen erfolgen, kennen wir bisher kaum in ihren Anfängen, und es ist gewiss nicht meine Meinung, sie könnten die Strukturlehre verdrängen. Eigentümlicherweise deuten aber gerade in der organischen Chemie, wo die Strukturlehre so grosse Erfolge aufzuweisen hat, zahlreiche Beobachtungen darauf hin, dass häufig eine direkte Aneinanderlagerung der Moleküle die Reaktionen einleitet. Voraussichtlich wird die Feststellung der Gesetze, welche diese primären Additionsvorgänge regeln, für die ganze Chemie von grosser Bedeutung werden.

Curt Kabitzsch (A. Stuber's Verlag) in Würzburg.

Verhandlungen

der

Physikalisch-Medizinischen Gesellschaft zu Würzburg.

Preis pro Band im Umfang von ca. 25 Druckbogen M. 14.—.

Neue Folge. Band XXXVII.

Funaoka, E., Über die Zuckungsform verschiedener Froschmuskeln. Mit 1 Tafel. (Sep.-Ausg. M. —.80.)

Weygandt, W., Weitere Beiträge zur Lehre vom Cretinismus. Mit 2 Tafeln und 16 Textabbildungen. (Sep.-Ausg. M. 3.—.)

Grünbaum, D., Vergleichende Untersuchungen über die molekulare Konzentration des mütterlichen und fötalen Blutes und des Fruchtwassers unter Berücksichtigung der chemischen Zusammensetzung des Fruchtwassers. Von der med. Fakultät zu Würzburg preisgekrönte Arbeit. (Sep.-Ausg. M. 3.—).

Kraus, Gr., Anemometrisches vom Kraimberg bei Gambach. Mit 4 Tafeln. — Schlussworte zu Fehrs „Tempe". (Aus der Pflanzenwelt Unterfrankens IV.) (Sep.-Ausg. M. 2.—.)

Goldschmidt, M., Die Flora des Rhöngebirges IV. (Sep.-Ausg. M. 1.—.)

Förster, A., Kritische Besprechung der Ansichten über die Entstehung von Doppelbildungen. Von der hohen med. Fakultät zu Würzburg preisgekrönte Arbeit. (Sep.-Ausg. M. 1.50.)

Schultze, O., Weiteres zur Entwickelung der peripheren Nerven mit Berücksichtigung der Regenerationsfähigkeit nach Nervenverletzungen. Mit 10 Abbildungen. (Sep.-Ausg. M. 1.80.)

v. Rindfleisch, E., Scirrhus ventriculi diffusus. Mit 1 lith. Tafel. (Sep.-Ausg. M 1.—.)

Kanngiesser, Fr., Über Alter und Dickenwachstum von Würzburger Wellenkalkpflanzen. Aus der Pflanzenwelt Unterfrankens V. (Sep.-Ausg. M. 1.20.)

Hofmann, F. E., Meteorologische Verhältnisse und medizinische Statistik der Stadt Würzburg für die Jahre 1903 und 1904. (Sep.-Ausg. M. 2.50.)

Neue Folge. Band XXXVIII.

Inagaki, C., Zur Kenntnis der Eiweisskrystallisation. (Sep.-Ausg. M. 1.—.)

Steinberger, Leo, Zur medizinischen Statistik der Stadt Würzburg für die Jahre 1871—1902. (Sep.-Ausg. 2. .)

Baum, S., Der Venenpuls. (Sep.-Ausg. M. 1.50.)

Kraus, Gr., Über den Nanismus unserer Wellenkalkpflanzen. (Sep.-Ausg. M. 1.50.)

Goldschmidt, M., Die Flora des Rhöngebirges V. (Sep.-Ausg. M. —.80.)

Hessler, A., Klimatologie Würzburgs in ihrer Entwickelung. (Sep.-Ausg. M. 2.80.)

Kraus, Gr., Vicia Orobus DC. und ihre Heterotrichie. (Sep.-Ausg. M. 1.—.)

Lehmann, K. B., Gedächtnisrede auf Adam Josef Kunkel. (Sep.-Ausg. M. —.80.)

Stöhr, Ph., Gedächtnisrede auf Albert von Koelliker. (Sep.-Ausg. M. 1.—.)

Kraus, G., Die Sesleria-Halde. (Sep.-Ausg. M. 1.—.)

Treutlein, A., Über chronische Oxalsäurevergiftung an Hühnern und deren Beziehung zur Ätiologie der Beriberi. (Sep.-Ausg. M. 2.—.)

Contzen, Fr., Die Anatomie einiger Gramineenwurzeln des Würzburger Wellenkalkes. (Sep.-Ausg. M. 2.40.)

Neue Folge. Band XXXIX begann mit:

Schmitthenner, E., Über histologische Vorgänge bei Okulationen und Kopulationen. (Sep.-Ausg. M. —.60.)

Kraus, G., Gynaeceum oder Gynoeceum? und anderes Sprachliche. (Sep.-Ausg. M. —.60.)

Schmincke, A., Die Regeneration der quergestreiften Muskelfasern bei den Wirbeltieren. Eine vergleichende pathologisch-anatomische Studie. I. Ichthyopsiden. Mit 2 lithogr. Tafeln. (Sep.-Ausg. M. 3.50.)

Lüdke, H., Zur Kenntnis der Komplemente. (Sep.-Ausg. M. 2.40.)

Zeitschrift für Laryngologie, Rhinologie und ihre Grenzgebiete

unter ständiger Mitarbeit der Herren

Hofrat O. Chiari-Wien, Prof. Friedrich-Kiel, Prof. Gerber-Königsberg, Prof. Gluck-Berlin, Dr. Goris-Brüssel, Sanitätsrat Graeffner-Berlin, Privatdozent Gutzmann-Berlin, Privatdozent Hajek-Wien, Prosektor Herxheimer-Wiesbaden, Prof. P. Heymann-Berlin, Dr. Richard Hoffmann-Dresden, Prof. Jurasz-Heidelberg, Prof. Kan-Leiden, Dr. Katz-Kaiserslautern, Dr. Kronenberg-Solingen, Geh. Med.-Rat Kuhnt-Bonn, Prof. Lindt-Bern, Prof. Luc-Paris, Dr. Emil Mayer-New York, Dr. Jörgen Möller-Kopenhagen, Prof. Neumayer-München, Prof. von Noorden-Wien, Primararzt Dr. L. Polyak-Budapest, Prof. Seifert-Würzburg, Primararzt von Sokolowski-Warschau, Prof. Starck-Karlsruhe, Dr. von Stein-Moskau.

Herausgegeben von **Dr. Felix Blumenfeld** (Wiesbaden).

6 Hefte pro Band im Umfange von 30—35 Bg., **Preis Mk. 24.—.**

Heft 1 erscheint im April 1908.

Druck der Kgl. Universitätsdruckerei von H. Stürtz in Würzburg.

VERHANDLUNGEN
DER
PHYSIKALISCH-MEDICINISCHEN GESELLSCHAFT
ZU
WÜRZBURG.
N. F. BAND XXXIX. Nå. 5.

ÜBER DIE
RICHTUNGSTEILUNGEN DES SÄUGETIEREIES,
SPEZIELL ÜBER DIE FRAGE DER ZAHL DER RICHTUNGSKÖRPER.

VON

J. SOBOTTA.

WÜRZBURG.
CURT KABITZSCH (A. STUBER's VERLAG).
1908.

Jede Nummer ist als Separatabdruck auch einzeln käuflich.

Die Flora des Rhöngebirges VI.[1]

Von

M. Goldschmidt-Geisa.

Nachträge zu I—V.

A. Zum Literatur- und Quellenverzeichnis.

1. *Lieblein*: Flora Fuldensis, Frankfurt a. M. 1784. Dieses als Nr. 21 zu verzeichnende Werkchen ist wohl als die älteste Erscheinung der einschlägigen Literatur anzusehen; es kann nur ein historisches und bibliographisches Interesse beanspruchen, in pflanzengeographischer Hinsicht ist es nur mit grosser Vorsicht zu gebrauchen; es führt eine grössere Anzahl von Pflanzen auf, die sich — auch wenn man von den in mehr als 120 Jahren geschehenen Wandlungen der Pflanzendecke des Gebietes absieht — zu *Liebleins* Zeiten sicherlich nicht daselbst vorgefunden haben. Da der Verfasser sein Werk „zum Gebrauche der hiesigen akademischen Vorlesungen entworfen" und seinen Inhalt nach Art der älteren Kräuterbücher dem Utilitätsprinzipe in bezug auf arzeneiliche, technische und wirtschaftliche Verwendung der Pflanzen unterordnet, so mag bei Aufnahme mancher Nummer der Wunsch der Vater des Gedankens gewesen sein. Immerhin erscheint es unerklärlich, dass *Lieblein* neben der zutreffenden Beschreibung solcher Pflanzen, wie z. B. Helleborus niger, Polypodium cristatum, Polypodium fragrans usw. bestimmte Fund-

[1] Vergl. I. in Allgem. bot. Zeitschr. 1900, Nr. 12 u. ff., II.—V. in Verhandlungen der physik.-med. Gesellschaft zu Würzburg N. F., Bd. XXXIV, XXXV, XXXVII und XXXVIII (Stubers Verlag).

orte im Gebiete angibt. Doch wir wollen über den guten „Dr. der Arzeneigelehrsamkeit, der Botanik und Chemie ordentlichen öffentlichen Lehrer, Hochfürstl. Fuldischen Hofkammerrat und Hofapotheker“ nicht zu Gerichte sitzen; ähnliche Dinge sind manchem floristischen Autor über das Gebiet 100 Jahre später auch noch passiert. Es sei hier noch erwähnt, dass *Lieblein* es ist, welcher die Nachricht über das Vorkommen von Splachnum ampullaceum auf dem Dammersfeld in die Welt gesetzt und damit die Bryologen bis in die Neuzeit beschäftigt hat.

2. *Emmert-Segnitz*: Flora von Schweinfurt 1852 (Nr. 22). Neben einer Reihe allgemein gehaltener Angaben über Pflanzen der Rhön wird in diesem Werkchen Kissingen öfter als Fundort genannt, wobei allerdings nicht immer festzustellen ist, ob darunter das diesseitige Gebiet zu verstehen sei; Zeichen: (E. S.).
3. *E. Kaiser:* Beiträge zur Kenntnis der Flora Thüringens, insbesondere des Herzogtums Sachsen-Meiningen (Mitteilungen des Thür. Bot. V. N. Folge XXI. Heft (Nr. 23.) Zitate unter „Kaiser“.
4. Eine wesentliche Bereicherung unserer floristischen Kenntnisse einzelner Teilgebiete der Rhön haben wir neuerdings zwei eifrigen Floristen zu verdanken. Herr Bezirkstierarzt *Ade* in Weismain hat im vergangenen Sommer eine Reihe schönster Neufunde, hauptsächlich im bayrischen Anteile gemacht und sie mir in dankenswerter Weise zur Verfügung gestellt: reich vom Glücke begünstigt war auf seinen botanischen Exkursionen Herr *C. Brade* aus Forst i. L., der, während des Sommerhalbjahres 1907 in Gersfeld beruflich tätig, fast alle Teile des Rhöngebirges durchstreifte, insbesondere aber die Gegend seines zeitweiligen Wohnortes mit scharfem, kritisch geschultem Blicke durchforschte und manches überraschende Ergebnis zutage förderte; es ist bedauerlich, dass dieser mir befreundete Florist die Rhön auf eine Reihe von Jahren, wenn nicht auf immer verlassen hat; er ist nach Costa-Rica übergesiedelt. Beiden Herren sei an dieser Stelle herzlichst gedankt.

B. Zu den Pteridophyten in I.

N. B. Unter der Einwirkung der abnormen Witterungsverhältnisse des Sommers 1907 zeigten *Aspidium filix mas.*, *A. spinulosum*, *Athyrium filix femina* und *Pteridium* eine verstärkte Neigung zur Ausbildung monströser Formen; ich habe früher

noch niemals ganze Bestände in solcher Mannigfaltigkeit abweichen sehen; es gab Lokalitäten, wo nicht erodierte Wedel von *Athyrium* z. B. geradezu gesucht werden mussten; auch die Häufigkeit der durch eine *Cynipide* verursachten *f. m. glomeratum Baenitz* an diesem Farn war eine auffällige.

1. *Athyrium filix femina Roth.* Die var. pruinosum Moore fand Herr Brade in einem kleinen Bestande in der Nähe der Kaskadenschlucht oberhalb Gersfeld; die schöne var. purpureum Hort. konnte ich in allen Abstufungen an verschiedenen Stellen beobachten; sie alle hatten eine mehr oder weniger sonnige Lage gemein; mit der Färbung des Stieles und Mittelstreifs geht eine Verkahlung bis zum völligen Mangel an Spreuschuppen Hand in Hand.

7. *Aspidium montanum Aschers.* Im Dammersbacher Forst bei Hünfeld und auf den Vorhöhen des Bless gegen die Werra auf Buntsandstein. (Das mehrfach erwähnte „alte Wäldchen" bei Pferdsdorf ist dem Bahnbau zum Opfer gefallen).

11. *Aspidium lobatum Sw.* Vom Weihersberge erhielt ich Belegexemplare durch Herrn Brade; Herr Prof. Dr. Hecht-Würzburg fand den Farn — in dürftiger Ausbildung — am Dammersfeld zwischen Rommers und den Otterateinen. In dem reichen Bestande am Arzberge konstatierte ich noch folgende Formen: rotundatum Döll, die durch gekrümmte, breite, dicht gedrängte Fiedern ausgezeichnete f. montanum Lorch und Laubenb. (vergl. L. u. L. Die Kryptog. des Bergischen Landes), die f. m. furcatum und einige andere Missbildungen. Die im III. Nachtrag erwähnte Angabe für Kissingen findet sich zuerst in (E. S.).

13. *Onoclea struthiopteris Hoffm.* Die erwähnte, aber anzuzweifelnde Nachricht über das Vorkommen „in der Rhön" entstammt gleichfalls (E. S.).

15. *Blechnum spicant With.* Auch am Ebersberg (Denner), in der Kaskadenschlucht bei Gersfeld (Flechtner briefl.); ferner spärlich zwischen dem „Promenadenweg" uud dem Bubenbadstein, zwischen Rommers und dem Dammersfeld; weiter in der Vorder-Rhön in den alten Steinbrüchen bei Pferdsdorf und reichlicher im Höllengraben bei Unterstoppel oberhalb der Hilmesmühle, doch nirgends in so üppigen Stöcken wie in dem früher erwähnten Ruppsroter Wald hinter dem Bubenbadstein.

16. *Scolopendrium scolopendrium Karsten* (besser Sc. vulgare Sm.). Die Quelle für die nicht aufrecht zu erhaltende Angabe über Haselstein ist Liebleins Flora Fuldensis.

23. *Asplenum germanicum Weiss.* Auch oberhalb des Dorfes Oberhausen nächst Gersfeld an Basaltfelsen (Brade).

24. *Pteridium aquilinum Kuhn* auch im Sandsteingebiet des Bodenhofküppels bei Gersfeld, auf gleichem Gestein zwischen Garitz und Aura nächst Kissingen, sowie verbreitet und zahlreich im ganzen Blessgebiete bis zum Werratale.

26. *Ophioglossum vulgatum R. Br.* Am Stallberge nicht nur gegen den Moorsberg, sondern auch auf den nach Kirchhasel zu gegelegenen Wiesen zahlreich.

27. *Botrychium vulgatum R. Br.* Auf kurzrasigen Bergwiesen der ganzen „hohen Rhön“ mit festem, nicht durch Moos trockenschwammigem Rasen verbreitet in kleinen Gruppen oder einzeln; die stärksten Individuen zeigen häufig Abweichungen in der Verzweigung des Sporenstandes oder Übergänge zwischen diesem und dem sterilen Teile.

27a. ***Botrychium ramosum Aschers.*** Fast gleichzeitig wurde diese bisher in der Rhön vermisste Pflanze 1907 an zwei verschiedenen Stellen neu entdeckt; Herr Brade fand sie auf der Eube, Herr Ade auf dem Schwabenhimmel; die Exemplare beider Fundorte gehören zur f. subintegrum Milde, und die Pflänzchen sind so zierlich, dass man es leicht verstehen kann, wie sie dem Auge vieler anderer Floristen bis dahin verborgen bleiben konnten.

34. *Lycopodium selago L.* Eine diesbezügliche Angabe in „Lieblein“ veranlasste mich, den Röhlingsberg bei Bronnzell abzusuchen: die Pflanze war, wie erwartet, nicht zu finden, ist auch nach der ganzen heutigen Beschaffenheit seiner Pflanzendecke sicherlich dort nicht vorhanden.

35. *Lycopodium annotinum L.* Ob wohl die Liebleinsche Notiz: „bei Brückenau im Kurort“ noch zu Recht besteht?

36. *Lycopodium clavatum L.* Im östlichen Gebietsteile am Rande der kleinen Zillbachwaldung“ zwischen Wasungen und Schwarzbach (Kaiser); am Nordrande des Gebirges auch über Unterbreitzbach links und rechts des Weges nach Clam und ausserdem recht reichlich an Böschungen der Bahnlinie Gersfeld-Altenfeld, überall auf Buntsandstein in Heideformation.

C. Zu den Pflanzen in II.

5. *Abies Nordmanniana Spach* im Schlossparke zu Gersfeld (Brade).

10. *Pinus strobus L.* ebendaselbst (Brade).

30. *Potamogeton lucens L.* Auch im Teiche der Schildbachmühle bei Eckarts im nordöstlichen Vorlande (Kaiser).

37a. *Potamogeton densus L.* var. serratus Aschers. in einem ehemaligen Fischteiche am Bächlein Grumbach oberhalb der Beckenmühle über Wüstensachsen, ca. 650 m; doch bezweifele ich nach den Umständen das Indigenat der Pflanze; vermutlich ist sie von dem früheren, die Fischzucht betreibenden Inhaber des Teiches eingesetzt worden.

44. *Butomus umbellatus L.* Der oft genannte Tümpel an der Strasse Dorndorf-Merkers ist trocken gelegt und ausgefüllt worden, und wir haben durch diesen Umstand den Verlust einer für unser Gebiet floristisch wertvollen Lokalität zu beklagen.

D. Zu den Gramineen in III.

30. *Avena strigosa Schreb.* bemerkte Herr Ade unter Getreide bei Fladungen.

35. *Aera caryophyllea L.* auch nördlich von Züntersbach auf Heideboden (Brade!).

38. *Aera caespitosa L.* Die für das Gebiet noch nicht festgestellte var. *montana* Rchb. sammelte Herr Ade am Stürnberge bei Wüstensachsen.

46. *Koeleria ciliata Kerner.* Eine straffe, kurzblätterige, nach Art vieler montaner Pflanzenformen sonniger Orte violett überlaufene Varietät von Bergwiesen des Himmeldunkberges ist nach Domin, dem Monographen dieser Gattung, als var. rigidiuscula Domin = K. pyramidata K. Dom. var. rigidiuscula Dom. anzusprechen. Eine ähnliche Form von trockenen Wiesen der Wasserkuppe über der Fuldaquelle (vergl. Kneucker Gramineae exsicc. Nr. 641) bildet durch längere Blätter und stärkere Behaarung einen Übergang zur var. rigidiuscula, während sie andererseits von der typischen pyramidata durch die dichtere, weniger gelappte Rispe abweicht; durch die stärke Behaarung hingegen soll sie an die var. pubiculmis Domin erinnern. Während die hier dem Inhalte nach wiedergegebenen Ausführungen Domins für mich zweifellos sind, kann ich aber seiner weiteren Meinung, dass auch die dunklere Färbung ein Kriterium gegen die var. pyramidata bilde, nicht beistimmen; eine gute Varietät tieferer oder mehr schattiger Lagen kann ganz wohl in den Verhältnissen unserer Bergmatten besagte Färbung annehmen, ohne sonst in ihrem Wesen irgendwie abweichend zu sein. Ob man in Anbetracht der Pflanze

von der Wasserkuppe berechtigt ist, die var. pyramidata zur Art zu erheben, wage ich einer Autorität wie Domin gegenüber nicht zu entscheiden. — Die besagte Färbung, offenbar durch eine Ausscheidung der Epidermis verursacht, war so stark, dass beim Einsammeln einer grösseren Anzahl von Halmen die Finger blauschwarz gefärbt wurden.

54. *Poa Chaixi Vill.* Die merkwürdige var. virginea (Rchb.) A. u. G. kommt auch auf den Bergmatten des Stürnberges vor (Ade).

60. *Glyceria plicata Fr.* In einem Wiesengraben am Feldwege zwischen Geisa und Borsch bildete dieses Gras die mannigfaltigsten Modifikationen einer Vergrünung in der Weise aus, dass „an den Knoten, die schon bestimmt sind, Infloreszensäste zu tragen, vegetative Äste gebildet werden" (Prof. Dr. Sorauer). Die Ansicht Sorauers, dass die Ursache in Stickstoffüberschuss zu suchen sei, entspricht tatsächlich den örtlichen Verhältnissen, da längs des Grabens viele Komposthaufen lagerten; in dem Graben waren auf etwa 200 m Länge annähernd 40% aller Individuen zur F. virescens umgebildet (vergl. Kneucker Gram. exsicc. Nr. 650).

64. *Festuca heterophylla Lam.* Auf den Matten der Wasserkuppe anscheinend nur die f. typica Hackel. Dieses Gras findet sich anderwärts in trockenen Wäldern und Gebüschen; seine Eigenschaft als Freund trockenen Bodens wahrt es auch an besagtem Standorte, wo es die feuchteren Lagen meidet und sich nur auf trockenen Hängen von ungefähr 800 m an aufwärts, doch nicht allzuhäufig, zeigt. Sein Auftreten auf solch offenem Gelände steht im Widerspruche zu seinem sonstigen Vorkommen, und es kann daher nur als Relikt früherer Rhönwaldungen angesehen werden (vergl. auch Poa Chaixi in III. u. IV.). Doch hat es sich unter den veränderten Verhältnissen konstanter in Form und Farbe erhalten als letztgenanntes Gras, welches allerdings in seinem typischen Verhalten eine ausgesprochene Schattenpflanze ist.

65. *Festuca eu-rubra Hackel.* Die f. pascua Anderss. auf den Wiesen der hohen Rhön über Hausen.

69. *Festuca silvatica Vill.* ist in Laubwäldern von ungefähr 600 m an so häufig, dass Fundortsangaben sich erübrigen.

91. *Hordeum murinum L.* Am Fusse der Klostermauer in Aura bei Kissingen, sowie bei einem Bildstocke an der Strasse Westheim-Hammelburg.

97. *Festuca pratensis* × *Lolium perenne A. u. G.* Die angezogene Notiz von (B.) findet sich zuerst in (E. S.) S. 272 unter Nr. 1208; das dort hinzugefügte Synonyn F. elongata Ehrh. scheint für meine l. c. gemachte Behauptung zu sprechen; auch in (H.) Bd. I, S. 124 wird die F. loliacea mit den Synonymen F. elongata Ehrh. und Poa loliacea Koeler von zahlreichen Stellen der weiteren Umgebung Würzburgs angeführt und aus dem beschreibenden Texte geht unstreitig hervor, dass unter diesem „gramen Lolio perenni simillimum", dessen „Hab. in pratis humidis, ad ripas", nur die Festuca loliacea Curtis und nicht die Kümmerform trockener Stellen von Glyceria fluitans (F. loliacea Huds.) verstanden werden kann. (B.) hat mit den Standortsangaben von (H.) und (E. S.) die falsche Nomenklatur aus letzerem Werk entnommen: was aber (E. S.) noch unbekannt sein durfte, hätte (B.) nicht übersehen dürfen, dass nämlich diese Pflanze seit 1854 als Gattungsbastard gedeutet wird, ein Umstand, der ob seiner Bedeutung für die wissenschaftliche Systematik gerade denjenigen, für welche das (B.)sche Werkchen bestimmt zu sein scheint, nicht hätte vorenthalten werden dürfen.

E. Zu den Pflanzen in IV.

9. *Carex pulicaris L.* Die von (P.) gemachte Angabe bestätigt sich, da Herr Brade diese Segge am 7. VII. 1907 am N.-W.-Hange des Kreuzberges auf feuchten Wiesen fand; mein l. c. ausgesprochener Zweifel war demnach unberechtigt.

16. *Carex elongata L.* wurde von Herrn Ade am Waldrande bei Sands unweit Fladungen beobachtet.

50. *Cyperus fuscus L.* Der im V. Nachtrag genannte Fundort bei der Wüstung Defertshausen ist zu streichen, da die Pflanze dort wieder eingegangen ist (Koch br.).

60. *Scirpus compressus Pers.* An den überrieselten Stellen des Kalksumpfes bei Geblar (Tuffablagerung) die F. erectus Uechtritz: sie bleibt dort konstant.

76. *Juncus squarrosus L.* In Sphagneten des Kornbergwaldes bei Pferdsdorf in der Vorder-Rhön auf mittlerem Buntsandstein mit Drosera rotundifolia; ferner auf feuchter Heide zwischen Bodenhofküppel und Wachtküppel bei Gersfeld und an ähnlicher Lokalität in grosser Menge am Fusse des Arnsberges rechts vom Wege Ziegelhütte-Kreuzberg.

84. *Juncus obtusiflorus Ehrh.* Vom besagten Quellsumpfe bei Geblar ziehen sich Bestände weit gegen Öchsen hin.

85. *Juncus acutiflorus Ehrh.* ist in Heidetümpeln und Heidesümpfen nicht selten, und spezielle Fundortsangaben erübrigen sich demnach.

F. Zu den Spiraeoideae und Rosoideae in V.

3. *Spiraea hypericifolia L. var. obovata W. u. K.* auch im Parke zu Gehaus.

11. *Aruncus aruncus Karst.* (besser A. silvester Kostel). Der Standort am „Fusse der grossen Nalle“ befindet sich zu beiden Seiten des Bahndammes zwischen Gersfeld und Altenfeld, kurz bevor die Bahn den Wald verlässt.

14. *Rosa Gallica L.* var. pumila Braun, auch an Felsen neben der Strasse Nordheim-Heufurt (Ade).

19. *Rasa tomentosa Sm.* in der var. *Zabelii R. Keller* bei Oberweissenbrunn (Ade).

25. *Rosa canina L.* bei Oberweissenbrunn in der *f. hispidula* R. Keller (Ade).

26. *Rosa dumetorum Thuill.* Die f. cinerosa R. Keller auch bei Oberweissenbrunn in Hecken (Ade).

27. *Rosa glauca Vill.* Herr Ade meldet die *f. myriodonta* R. Keller von Oberweissenbrunn, die *f. diodus* R. Keller vom Schwabenhimmel.

28. *Rosa coriifolia Fries.* Von dieser bisher mit Sicherheit an nur zwei Stellen konstatierten Rosa beobachtete Herr Ade die *f. subcollina* Christ bei Oberweissenbrunn und Kothen, *f. incana* R. Keller subf. *albida* R. Keller (in A. u. G. Syn. nur für Ungarn angegeben) bei Oberweissenbrunn; Exemplare, welche gegen die var. *Hausmannii* Braun abweichen, fand er zwischen Fladungen und Sands, sowie gleichfalls bei Oberweissenbrunn.

29. *Rosa cinnamomea* L. Schwach gefüllt und qu. sp. in einem Feldzaune bei Oberuffhausen in der Vorder-Rhön.

29a. ***Rosa pendulina L.*** = R. alpina L. Die vielen Neufunde des Herrn Ade beweisen, wieviel in bezug auf die Feststellung wichtiger Rosenformen im Gebiete noch zu tun bleibt. Geradezu überraschend ist die von genanntem Herrn gemachte Entdeckung der bisher noch vermissten Rosa alpina am Wegekreuze, wo der Pfad vom Kreuzberge nach Wildflecken abzweigt, also wohl im Schutze des Laubwaldes bei ca. 750 m über dem Meere; es ist

die F. setosa Keller (!). Dieser Standort dürfte, soweit ich es übersehen kann, der einzige im mitteldeutschen Gebirgslande sein. Bedeutungsvoll ist es immerhin, dass diese Rose all den vielen wandernden Floristen und vor allem dem Verfasser der Flora Crucimontana, welcher den Kreuzberg solange bewohnt hat, entgehen konnte; dieser Umstand lehrt uns wiederum, wie ausserordentlich schwer es ist, auch nur über ein Teilgebiet und seine Formationen ein sicheres und lückenloses Urteil zu gewinnen.

30. *Rosa pimpinellifolia L.* Die l. c. bezeichnete Nordgrenze bedarf der Modifikation, da diese Rose nach Herrn Prof. Kochs gütiger Mitteilung noch weiter nördlich bei Römhild (ausserhalb des Gebietes) vorkommt.

44a. ***Rubus idaeus × caesius G. F. W. Meyer*** in Gebüsch bei Fladungen (Ade!).

45. *Rubus suberectus Anderss.* bei Neuglashütte im Tale der schmalen Sinn und bei Heufurt a. d. Streu (Ade!).

46. *Rubus plicatus Wh. u. N.* Bei Motten und Mittelsinn, sowie in der var. *macrander Focke* bei Neuglashütte (Ade!).

47. *Rubus hypomalacus Focke* hat nach (Ade!) zwei weitere Standorte an Abhängen bei Heufurt-Fladungen und am grossen Lindenberge bei Ostheim.

47a. ***Rubus chaerophyllus Sagorski u. W. Schultz*** bei Neuglashütte (Ade!).

47b. ***Rubus eu-rhamnifolius Focke*** fand Herr Ade (!) an Abhängen bei Oberriedenberg.

52. *Rubus caesius × tomentosus* am Volkersberg bei Brückenau und bei Hausen (Ade!)

N.B. Rubus macrostemon Focke aus der Gruppe der Discolores und R. villicaulis Köhler aus derjenigen der Silvatici wurden von Herrn Ade (!) an der Strasse Burgsinn-Rieneck gefunden, können aber, da ihre Fundorte schon ausserhalb der Gebietsgrenze liegen, nicht hierhergezählt werden.

52a. ***Rubus insericatus P. J. Müller var. decorus Focke*** wurde als erster Vertreter der Vestitigruppe von Herrn Ade (!) bei Neuglashütte konstatiert.

53. *Rubus rudis Whe. u. Nees* nach Ade (!) auch unterhalb Schönau und bei Mittelsinn.

54. *Rubus radula Weihe* auch bei Hausen und an der Strasse Obersinn-Jossa (Ade!).

54a. ***Rubus viridis Kaltenb.*** in der var. *incultus Focke* bei Mittelsinn im Tale der vorderen und bei Neuglashütte an der schmalen Sinn (Ade!).

57. *Rubus hirtus W. u. K.* auch bei Neuglashütte (Ade!).

57a. ***Rubus hirtus × caesius.*** Eine als dieser Bastard anzusprechende Brombeere sammelte Herr Ade (!) bei Neuglashütte.

57b. ***Rubens serpens Whe.*** Schwachbehaarte Exemplare, welche Herr Ade (!) in einem Fichtenwalde bei Sands, im Schwarzbachtale bei Bischofsheim und an der Strasse Speicherz-Volkersberg aufnahm, können zu dieser Art gezogen werden.

68. *Rnbus Wahlbergii Arrhen.* von Herrn Ade (!) beobachtet auf Muschelkalk in der var. *Warnstorfii Focke* bei Fladungen und Kloster Volkersberg, auf Basalt in der typischen Form oberhalb Oberweissenbrunn.

N.B. Herr Ade hat in einer sommerlichen Wanderung durch weite Gebietsteile die Zahl der beobachteten Rubusarten um acht Nummern vermehrt.

74. *Potentilla sterilis Garcke.* Der Mühlberg bei Salzungen liegt ausserhalb des Gebietes; hinzuzufügen ist die Hassfurt und zwar der „Hebräergraben“ bei Meiningen (Koch br.).

79. *Potentilla supina L.* Ein sicherer Fundort auf dem „Flössrasen“ in nächster Nähe Meiningens wird von Herrn Prof. Koch gemeldet.

80. *Potentilla recta L.* Die erwähnte Pflanze vom Landsberge bei Meiningen (S. und R.) könnte doch die P. pilosa Willd. und zwar dann ein Gartenflüchtling gewesen sein, der inzwischen wieder verschwunden ist; im Jahre 1897 fanden nämlich Koch Vater und Sohn eine blühende Gruppe der P. pilosa auf der Talsohle des Hassfurtgrabens unter der Habichtsburg, also in der Nähe des Landsberges; diese Gruppe war allerdings in den nächsten Jahren wieder verschwunden; auch diesem Fundorte gegenüber rechts der Werra (ausserhalb des Gebietes) bei dem Gute Jerusalem findet sich die P. pilosa verwildert (Koch br.). Demnach ist also die P. recta L. var. pilosa Lehmann als im Gebiete fehlend oder, falls sie am Landsberge noch auffindbar, als Gartenflüchtling zu betrachten.

83. *Potentilla rubens Zimm.* Hierüber verdanke ich Herrn Prof. Koch folgende von ihm entdeckten neuen Fundorte: aus dem Kalkgebiete der weiteren Umgebung Ostheims: Blassenberg bei Oberwaldbehrungen (1902) — zahlreich im nördlichen Teile des

Gehölzes „Einbüchel" bei Oberstreu in der var. Gadensis Poeverl. (1906) — dieselbe Varietät in Annäherung an die f. pusilla A. u. G. auf dürftigem Kalkboden der westlichen Fortsetzung des Wolfsberges zwischen Mellrichstadt und Frickenhausen. Die früher erwähnten Pflanzen vom Dippersberg (Forstort „geschlossene Eller") gehören zur f. typica Poeverl.

84a. ***Potentilla arenaria Borkh.*** Von Herrn Ade neben der Strasse Hainhof-Waldbehrungen aufgefunden; dieser Fundort bedeutet eine Ausbiegung der in A. u. G. Syn. VI. 1. S. 821 gezogenen nordwestlichen Grenzlinie nach Norden in unser Gebiet.

93. *Kerria Japonica DC.* auch in einem Bauerngarten zu Öchsen in der Vorder-Rhön.

Fortsetzung.

Liliaceae.

1. *Colchicum auctumnale L.* Auf Tal- und guten Bergwiesen, sowie in Auwäldern verbreitet und zahlreich. Blüten, welche an Zahl und Form ihrer Teile vom Typus abweichen, sind nicht selten. Ein Exemplar der f. vernum Rchbg. fand ich im Mai 1897 bei Geisa an einer Stelle, wo Colchicum sonst massenhaft auftritt, und wo Überschwemmungen ausgeschlossen sind, so dass die Abnormität der Blütezeit innerhalb des Individuums begründet gewesen sein muss; die Pflanze trug neben zwei Blüten mit sehr schmalen Perigonzipfeln zwei schmächtige Laubblätter. Weissblütige Herbstzeitlosen sind von (G.) bei Kaltennordheim und Aschenhausen beobachtet worden; einen geradezu entzückenden Anblick gewährte ein grosser Bestand solcher lilienweissen Blüten auf einer Wiese am linken Ulsterufer zwischen Schleid und Motzlar.

2. *Anthericus liliago L.* Nur an einigen Stellen der Vorder-Rhön, aber zahlreich, und zwar nach (G.) auf Basalt am Habelstein!, auf Muschelkalk am Arzberge! und dem Mieswarzer Stein! sowie nach (W.) an der Grasburg bei Mannsbach (?); nach (R) am Still- und Fritzenberg bei Meiningen.

3. *Anthericus ramosus L.* Häufig an sonnigen Muschelkalkhängen des südlichen, südöstlichen und östlichen Vorlandes vom Sodenberge bis Meiningen; bei Gemünden und Mittelsinn-Heiligenkreuz auf Buntsandstein; die Liebleinsche Notiz für Hünfeld ist hinfällig. Ohne auf die zahlreichen einzelnen Fundorte eingehen zu können, mag kurz gesagt sein, dass das Hauptverbreitungs-

gebiet in der weiteren Umgebung von Hammelburg, Kissingen, Mellrichstadt-Ostheim und Meiningen zu suchen ist.

4. *Hemerocallis flava L.* Selten in Hausgärten.
5. *Hemerocallis fulva L.* Häufiger in Hausgärten.
6. *Gagea arvensis Dumort.* Eine abschliessende Darstellung ihres Vorkommens kann ich zurzeit nicht geben, da mir Aufnahmen während der Vegetationsperiode dieser meist durch mechanische Ursachen frühzeitig verschwindenden Pflanze an entfernteren Orten nicht möglich waren. In der Vorder-Rhön ist sie verbreitet; ausserdem noch um Meiningen und Henneberg (R.) im N.O., nach (K.) bei Hohenroth nächst Neustadt a. d. Saale im S.O., nach (B.) um Kissingen.
7. *Gagea minima Ker-Gawler.* Nach (B.) bei Kissingen; Prantl erwähnt diesen Standort nicht; auch ist es zweifelhaft, ob wir ihn noch innerhalb des Gebietes zu suchen haben; das etwaige Vorkommen bei Kissingen wäre als nördlichste Ausstrahlung von der Gegend um Schweinfurt her anzusehen.
8. *Gagea pratensis Roem. u. Schult.* Über das Auftreten dieser Pflanze muss ich mich auf die vorhandenen Berichte beschränken, da mir eigene Beobachtungen selbst in den mir näher gelegenen Gegenden nicht gelingen wollten. (B.) nennt Hausen, Sinnberg und Lindesmühle bei Kissingen, (K.) Wasungen und Felder beim Knollenbachshof nächst Breitungen sowie die Talwand rechts der Saale bei Hohenroth, (G.) den Pitzelstein bei Spahl.
9. *Gagea silvatica Loud. = G. lutea Ker-Gawl.* Verbreitet in Laubwäldern, Gebüschen und lichten Hainen bis zum Rücken der „hohen“ Rhön, oft mit Corydalis cava vergesellschaftet; in gleicher Begleitung sogar in Grasgärten an den Hängen des Hügels, auf dem Geisa steht.
10. *Allium sativum L.* wird meines Wissens im Gebiete wenig oder kaum angebaut.
11. *Allium scordoprasum L.* Nur in den Weinbergen der Hammelburger Gegend (Vill. br.) z. B. bei dieser Stadt selbst!, bei Westheim, Elfershausen!, Feuerthal!, Obereschenbach und Unterertal; was ich von diesen Orten sah, gehört zur f. typicum Regel.
12. *Allium rotundum L.* In Weinbergen bei Hammelburg (Vill. br.!) und bei Elfershausen gegen den Schwedenberg, gleichfalls in der f. typicum Regel.
13. *Allium ampeloprasum L. var. porrum Regel* als Sommer- und Winterlauch, namentlich letzterer, häufig in Gärten gezogen.

14. *Allium vineale L.* Nach (B.) in Weinbergen am Staffelsberge bei Kissingen (ich sah dort nur A. sphaerocephalum, das (B.) von dort nicht aufführt). Der von (D.) angezogene Fundort am „dicken Turme" bei Fulda darf als erloschen gelten; ich kann mich bis auf weiteres nicht entschliessen, den Weinbergslauch in die Zahl der Pflanzen des Gebietes einzureihen.
15. *Allium sphaerocephalum L.* Wie 11. und 12. Begleiter des Weinbaues im südlichen Gebietsteile; spärlich in den meist verlassenen Weinbergen am Staffelsberge über Kissingen, häufiger in den Weinbergen um Hammelburg (G. u. Vill.!); genaue Fundortsangaben sind daher unnötig. Ich sah aus beiden Gegenden nur die f. typicum Regel. Die (H.)sche Angabe „Frickenhausen" entbehrt späterer Bestätigung.
16. *Allium montanum Schmidt var. petraeum A. u. G. = A. fallax Roem. u. Schult.* findet sich an zwei Orten von ganz entgegengesetzten Verhältnissen, nämlich im Walde des Haselsteins in der Vorder-Rhön auf Phonolithfelsen (G.!) spärlich, aber in desto grösserer Menge im lockeren Kalkgerölle am steilen Westhange des grossen Lindenberges bei Ostheim v. d. Rhön, hier mit Anthericus ramosus zusammen.
17. *Allium schoenoprasum L.* Häufig angebaut; wild nur an dem von (D.) bezeichneten Schnittlauchstein der Milseburg!, wenig zahlreich und überaus schwer zugänglich; der Standort ist eine gegen Kleinsassen abfallende, überrieselte Felswand, die unter anderem auch Bryum alpinum und Woodsia rufidula trägt; nach Lage der Verhältnisse ist eine Verschleppung aus Gärten nicht gut anzunehmen.
18. *Allium Ascalonicum L.* als „Schlotten" gebaut.
19. *Allium fistulosum L.* in Gemüsegärten gebaut und zuweilen verwildernd, aber nicht bleibend.
20. *Allium cepa L.* Angebaut.
21. *Allium oleraceum L.* Im ganzen Gebiete zerstreut auf und bei Kulturland, auch unter Gebüsch in dessen Nähe; auch das von Lieblein angeführte Allium carinatum Linné gehört hierher und sicherlich nicht zu A. carinatum Poll. und andere Autoren. Ich fand die typisch gefärbte f. virens Regel stets in Kombination mit der rauhblättrigen f. scabrum Regel, während die f. roseum Regel an den von mir beobachteten Pflanzen der glattblätterigen f. leve A. u. G. angehören; alle Funde zählten zur var. angustifolium Koch.

22. *Allium ursinum L.* In den Laubwäldern der Vorder-Rhön verbreitet, bis auf die Talsohle herabgehend, sowie im Gebiete des Kreuzberges, des Dammersfeldes und der Eube häufig und oft mit Impatiens noli tangere zusammen, bei Haselbach nächst Bischofsheim in Gesellschaft des Equisetum maximum; Einzelangaben sind in Anbetracht seines häufigen Vorkommens überflüssig.

23. *Lilium candidum L.* in Gärten und besonders auf Friedhöfen.

24. *Lilium bulbiferum L. subsp. L. croceum Chaix* häufig als Zierpflanze, besonders in Bauerngärten.

25. *Lilium martagon L.* ist in Laubwäldern von der Talsohle bis in die Bergregion häufig, auf Kalk- und vulkanischem Gestein, eine Zierde unserer Wälder; die schön-gelbe Zwiebel gelangt allmählig durch Wurzelzug (vergl. darüber die Arbeiten unseres Landsmannes A. Rimbach in den Ber. der Deutsch. bot. Ges.) in eine Tiefe von 20 und mehr cm. Verbänderungen mehrerer Stengel sind hier und da zu finden; Geheeb beschreibt im Arch. der Pharm. 1871 eine solche von fünf Stengeln mit 65 entwickelten Blüten; sie war von Pfarrer Hunnius bei Frankenheim auf der Rhön gefunden worden. Bei dem häufigen Auftreten des Türkenbundes in unserem Gebiete erübrigt sich die Angabe einzelner Standorte. Dass er hier und da aus dem geschlossenen Walde auf die eingesprengten Bergwiesen tritt, ist nicht auffällig (vergl. auch Spilger: Flora und Vegetation des Vogelsberges S. 33); anders verhält es sich jedoch mit dem Vorkommen dieser überall als Wald- und Schattenpflanze bezeichneten Art auf den weiten, freien Matten des Schwabenhimmels und der Wasserkuppe; hier kann sie nur als Überbleibsel aus der Zeit völliger Bewaldung dieser Höhen betrachtet werden: an diesen Stellen bleibt sie niedrig und kommt selten zur Blüte oder trägt doch nur vereinzelte Blumen; wie es sich mit der Bestäubung verhält, habe ich noch nicht ermitteln können; jedenfalls aber kommt es in normalen Jahren wegen der gegen Ende des Juli, also kurz nach der Blütezeit beginnenden Grasschnittes nicht zur Samenreife; die Vermehrung mag demnach durch Brutzwiebeln geschehen, da man zuweilen dicht neben stärkeren auch anscheinend jüngere Pflanzen findet. Der niedrige Wuchs des Türkenbundes auf diesen Höhen mag wohl nicht allein eine Folge der ungünstigen klimatischen Verhältnisse sein, sondern ist auch wohl eine Anpassungserscheinung, durch welche eine intensive Bestrahlung

inmitten des nicht allzu hohen Graswuchses vermieden werden soll.

26. *Fritillaria meleagris L.* Bekanntlich zahlreich auf Wiesen bei Altengronau (F.!), also an der äussersten Westgrenze des Gebietes, noch zu diesem gehörend, da die reizende Blume sich zu beiden Seiten der Sinn von weit oberhalb Altengronau bis fast zur Jossamündung findet (Koch und eigene Beobachtung). Noch heute klingt in mir das Entzücken nach, das ich am 10. 5. 1903 empfand, als ich diese Blütenpracht eigentümlicher Färbung zum ersten Male geniessen konnte. Das Indigenat der Schachblume in diesem Gebiete scheint mir zweifellos zu sein. Eingeschleppt hingegen war sie wohl am Badegarten kei Fulda auf der Wiese, wo sie (Dh.) bemerkte, sie aber später nicht wiederfand.

27. *Tulipa silvestris L.* Im Schlossgarten zu Fulda (D.!) noch heute, bei Heustreu (K.), ferner auf und neben einem Acker am Fusspfade Bieberstein-Langenbieber (Denner!), wohl überall nur qu. sp.

28. *Urginea maritima Baker* mag hier aus kulturgeschichlichem Interesse erwähnt werden, weil sie noch in meinen Knabenjahren als Heilpflanze in den Bürgers- und Bauernhäusern allerorten zu finden war; Brand- und Schnittwunden belegte man mit einem zerquetschten Blattstückchen; ihre Heilkraft ist wohl in der desinfizierenden Wirkung ihres mit Rhaphiden durchsetzten Saftes zu sehen. Man traf zuweilen auf gewaltige Zwiebeln, die mit ihren Bulbillen förmlich über den Blumentopf hinausquollen; heute sieht man die Meerzwiebel nur noch selten.

29. *Scilla bifolia L.* Der einzige Standort dieser zierlichen Liliacee im Gebiet ist der schon vor vielen Jahren durch (G.) bekannt gewordene Arzberg im Grossherzogtum Weimar, ungefähr $1^1/_2$ Wegestunden nordöstlich von Geisa. Dieser floristisch reiche Berg ist ein mit Laubwald bedeckter, auf Muschelkalk stehender Basaltkegel. Die reizende Frühlingsblume findet sich auf beiden Bodenarten vom unteren Waldsaume gegen Otzbach bis zur obersten Kuppe und bildet namentlich auf dieser im Vereine mit Leucoium vernum, Anemone nemorosa und ranunculoides das entzückendste Bild, das die erste Frühlingszeit uns zu bieten vermag. Selten tritt sie (am unteren Waldrande) vereinzelt heraus, während sie doch anderwärts „auf Wiesen, an grasigen Hängen, Gebüschrändern, in Baumgärten“ (A. u. G. Syn.) zu finden ist; auch Drude (Der hercyn. Florenbez.) führt sie in der

Formationsliste 19 (Auwiesen und langhalmige Talwiesen) auf. Wie ihr nur auf den Arzberg beschränktes Vorkommen (in der Nachbarschaft vieler gleichbeschaffener Bergkegel) ein pflanzengeographisches Rätsel ist, so bleibt auch ihre Neigung für das dichteste Unterholz daselbst eine auffallende Erscheinung. Die Verbreitung über den ganzen Berg und ihr massenhaftes Vorkommen daselbst, sowie die örtlichen Verhältnisse lassen nur die Deutung zu, dass die Pflanze seit alters hier heimisch ist. Die nächsten Standorte sind recht weit entfernt: im S. bei Schweinfurt-Würzburg, im S.W. nördlich von Hanau, im W. bei Biedenkopf, im S.O. nach (R.) bei Behrungen im Grabfeld. — Was die Formen anbetrifft, so sind weissblütige Individuen (alba Beck) nicht gar zu selten und dreiblätterige hin und wieder zu finden.

30. *Scilla amoena L.* (*non Schur.*). Heller bringt im Supplementum nebst einer Beschreibung, die unverkennbar nur auf diese und nicht auf die vorige Pflanze (von ihm als Sc. bifolia L. im I. Bd. S. 366 charakterisiert) sein kann, die Notiz: „Lecta rarius prope Kissingen.“ Da er die typischen Merkmale dieser Art sehr gut kennt, so hege ich keinen Zweifel, dass die Angabe zuverlässig war; doch kann es sich, worüber (H.) nichts erwähnt, nur um einen Gartenflüchtling gehandelt haben, der seit langer Zeit von dort wieder verschwunden ist.

31. *Ornithogalum umbellatum L.* Auf Wiesen bei Weyhers und im Schlossgarten zu Fulda (Denner), an beiden Orten wohl nur verwildert.

32. *Ornithogalum nutans L.* Gleich dem vorigen aus Anlagen verwildert; nach (R.) im Englischen und Schlossgarten zu Meiningen (von Koch neuerdings bestätigt), nach Denner im Parke des Schlosses Adolfseck bei Fulda; an den von (D.) genannten Orten (Schlossgarten zu Fulda und Fussweg Gersfeld-Sparbrod) nicht mehr.

33. *Ornithogalum Boucheanum Aschers.* Jedenfalls verwildert, befand sich ein Bestand lange Zeit in einem Grasgarten zu Künzell bei Fulda (V.!), Herr Denner kam gerade hinzu, als der Besitzer des Gartens dem „Unkraut“ soeben mit der Hacke den Garaus gemacht hatte.

34. *Muscari racemosum Miller.* Der von (D.) angegebene Fundort „Felsen am Bieberstein“ hat als erloschen zu gelten; die von (R.) erwähnten Pflanzen am Wege zum Hassfurtgarten und am Fusspfade nach Herpf gehören nach Herrn Prof. Kochs brief-

licher Mitteilung zum folgenden: auch einige, aus einer früheren Anlage auf dem Gangolfiberge bei Geisa stammenden Exemplare sind nunmehr eingegangen, so dass vorerst im Gebiete kein Standort ausserhalb der Gärten bekannt ist.

35. *Muscari botryoides Mill.* Ein Gartenflüchtling: festgestellt zwischen Meiningen und Herpf (S.), von Koch bestätigt (vergl. unter Nr. 34), und auf einem Acker an der „hohen Lange“ bei Obereschenbach (Vill. briefl.).

36. *Asparagus officinalis L.* Hier und da aus Gärten, wo die Spargelzucht — in mässigem Umfange — betrieben wird, verwildert.

37. *Maianthemum bifolium F. W. Schmidt.* Dieses zierliche Kind Floras schmückt die Laubwälder der oberen Hügel- und der Bergregion auf Kalk und vulkanischem Gestein; eine Aufzählung einzelner Standorte ist bei seinem häufigen Vorkommen untunlich; dreiblätterige Pflanzen sind nicht allzu selten: der Blattumriss ist oft zugespitzt-geigenförmig.

38. *Polygonatum polygonatum Jirasek* (besser *P. officinale All.*) ist kalkstet und darum an die Hügel- und untere Bergregion gebunden: nach (G.): Langenberg bei Buttlar! Grasburg bei Mannsbach! Miezwarzer Stein! — (R.): Horn bei Wiesenthal! Hassfurt und Herpfer Berge! bei Meiningen: — ferner am Schwärzelsberg bei Ransbach-Wehrshausen, am Staffelsberge bei Kissingen, an der Lichtenburg und am Kirschberge bei Ostheim, um Ginolfs und Untererthal. Die (W.)schen Angaben für Haselstein und Poppenhausen erscheinen mir zweifelhaft.

39. *Polygonatum multiflorum All.* Mindestens kalkhold, wenn nicht kalkstet, doch weit häufiger als vorige Art und mehr den Schatten suchend; bei seiner ausgiebigen Verbreitung sind Einzelangaben unnötig; nach unten geht es mit den Kalkhängen bis auf die Talsohle: oft findet es sich mit Majanthemum zusammen.

40. *Polygonatum verticillatum All.* Eine ausgesprochene Bergwaldpflanze, die nur in seltensten Fällen vereinzelt unter die Bergregion hinabgeht: wenn sie auch hier und da sich auf Kalkboden findet, so ist doch ihr eigentliches Revier der Laubwald auf vulkanischem Gestein über 600 m hinaus. Was ihre horizontale Verbreitung anbetrifft, so ist sie unter den angeführten Bedingungen in den Laubwäldern aller Gebietsteile, besonders aber im Bezirke der „hohen“ Rhön so häufig, dass Fundortsangaben überflüssig sind.

41. *Convallaria majalis L.* Häufig in lichten Wäldern und Gebüschen der Hügel- und Bergregion, auf sonnigen Blössen, den Kalkboden bevorzugend, doch bei sonst zusagenden Verhältnissen auch auf anderem Gestein; von den einzelnen Fundorten sei als besonders auffallend die Umgebung des Lerchenküppels (zwischen Wasserkuppe und Pferdskopf) genannt, wo sie sich sowohl im Gerölle, wie auch in Vaccineten auf trockenem Boden bei einer Höhe von ungefähr 880 m findet. Reife Früchte sind meist nur an den warmen Kalkhängen der Hügelregion zu sehen.

42. *Paris quadrifolius L.* Ungefähr von der Verbreitung des Polygonatum multiflorum, doch mehr an feuchten bezw. schattigen Stellen, auch auf Buntsandstein und Diluvialboden; die Blattform wechselt von schmaleiförmigelliptischem bis breitelliptischem, ja nahezu kreisförmigem Umrisse; in meinem Herbar liegen solch breitblätterige Formen aus der Umgebung Geisas, deren kurzbespitzten Blätter bei 10½ cm Länge einen Breitendurchmesser von 9—10 cm haben, während bei den typischen Formen das Verhältnis der Breite zur Länge wie 1—1½ : 2 zu sein pflegt. Die abnorm fünfblätterigen Pflanzen, welche nicht selten sind, weisen zugleich eine verbreiterte Blattgestalt auf, Form und Zahl der Blütenteile ist dagegen weit konstanter.

Amaryllidaceae.

43. *Galanthus nivalis L.* Nur in Gärten als Zierpflanze und daraus selten verwildert, wie z. B. am Frauenberg in Fulda (W.). Ob noch dort?

44. *Leucoium vernum L.* Als erster Frühlingsbote in allen Gebietsteilen von den Auwäldern der Talsohle bis zu den schattigfeuchten Bergwäldern an den Hängen der „hohen“ Rhön, sowie auf den von kleinen Bächen durchflossenen hochrasigen Bergwiesen der Vorder-Rhön häufig und zahlreich.

45. *Narcissus pseudonarcissus L. subsp. N. festalis Salisb.* Obzwar diese Narzisse häufig in Gärten zu sehen ist, wurde sie (meines Wissens) im Gebiete nirgends verwildert angetroffen. Die Angabe für den Ebersberg (W.) kann ich nicht unterstützen.

46. *Narcissus poeticus L.* Eine beim Landvolke als „Studentenblume“ (wohl wegen der mützenartigen Nebenkrone so genannte) beliebte Gartenzierpflanze; in einzelnen Gebietsteilen ist dieser Vulgärname in „Stundenblume“ kontrahiert. Die Pflanze verwildert leicht; so findet sie sich zahlreich in den Wiesen des

Parkes zu Gehaus; vereinzelt traf ich sie auf Werrawiesen bei Vacha; ein einzelnes Individuum hielt mehrere Jahre an einem Wiesenpfade bei Geisa aus, andere sah ich in einem Grasgarten zu Sünna; in Borbels bei Geisa bezeichnet eine Gruppe im Felde den Ort, wo ehedem ein Heiligenbild gestanden hatte, wo aber heute von den Anlagen sonst nichts mehr zu sehen ist.

Iridaceae.

47. *Iris variegata L.* In Gärten und auf Friedhöfen, neuerdings häufiger.

48. *Iris sambucina L.* Auf Gartenmauern mit Sempervivum tectorum in Borsch bei Geisa; in grosser Menge in den Kirschbergen bei Ostheim; sonst in Gärten und auf Friedhöfen.

49. *Iris Germanica L.* In Gärten nicht so häufig wie die vorige; verwildert nach (B.) am Fusse des Staffels bei Kissingen, nach (Vill.) in Weinbergen bei Hammelburg.

50. *Iris Florentina L.* Nur zuweilen in Gärten als Zierpflanze.

51. *Iris pseudacorus L.* Nicht selten an ruhigen Buchten und im Uferröhricht der grösseren Flüsse, wie der Werra, Fulda (schon bei Gersfeld), Ulster, Haun und Stren und an den Seen, Teichen und Tümpeln ihres Bereiches. Einzelangaben sind unnötig.

52. *Iris Sibirica L.* fand ich in einem einzigen blühenden Exemplare am 23. VI. 1897 in einem Sphagnetum rechts am Pfade Milseburg-Grabenhöfchen vor dem Bubenbadstein in Gesellschaft von Salix aurita, Eriophorum und Carexarten. Dieser Fund war der erste und einzige derartige für das ganze Gebiet, da ich die Pflanze weder hier noch anderwärts wiedersah. Nach der Beschaffenheit aller Umstände muss sie hier ursprünglich gewesen sein; vielleicht war sie der letzte Rest eines grösseren Bestandes aus alter Zeit. Die nächstgelegenen Standorte dieser sporadisch auftretenden, aus dem pontischen und uralischen Hauptareale nach Westeuropa eingewanderten Pflanze (vergl. Drude: der Herc. Florenbez.) sind im Norden um den Meissner, gegen S.W. im Spessart, gegen Süden um Schweinfurt; ein näher gelegener Bestand auf feuchten Wiesen bei Wilhelmsthal nächst Eisenach ist eingegangen (Bliedner in Mitt. Thür. Bot. Ver. XIII).

N.B. *Gladiolus-Arten* sieht man vereinzelt in den Hausgärten, öfter in kunstgärtnerischen Anlagen, aber nirgends verwildert.

Orchidaceae.

53. *Cypripedilum calceolus L.* Kalkstet, aber trotz des im Gebiete reichlich vertretenen Subtrates recht zerstreut und wenig zahlreich. Die bisher bekannt gewordenen Fundorte seien nachstehend geographisch angeordnet: a) im Zuge zwischen Werra und Felda: Habichtsburg bei Meiningen (Koch), Weissbach bei Meiningen (R.), Dipperstal bei Sülzfeld (R.), Schloss Henneberg, doch unbestimmt, ob noch diesseits (Metsch in Fl. Henneb.), im „Loh" bei Kaltenlengsfeld und Laubwald bei Hümpfershausen (Kaiser) — b) zwischen Felda und Ulster: Stein bei Dermbach! (G.), Arzberg gegen Mieswarz! (G.) und Langenberg bei Buttlar! (G.) — c) zwischen Ulster und Haun: Sehlisberg (G.), Dannenberg bei Ketten (G.), Sandberger Forst bei Schwarzbach (D.), Hessenliede bei Hofbieber! (D.); der Standort bei Hünfeld (W.) dürfte gegen den Höchstberg zu suchen sein; — d) zwischen Fulda und Sinn: Haderwald am Dammersfeld (D.), Rommerser Wald gegen den Eierhauck (Denner br.) — e) an der Südgrenze: in der Hainbuche bei Obereschenbach (Vill. br.). Mit Rücksicht auf das Treiben der „Kräuterweiber", welche diese herrlichste einheimische Orchidee mit grossem Eifer für Handelsgärtnereien ausheben, sollte sie auch bei uns unter besonders strengen Forstschutz gestellt werden: das wird ja wohl auch einmal geschehen, aber bei ihrem spärlichen Vorkommen vermutlich erst dann, wenn es nichts mehr zu schützen gibt.

54. *Ophrys muscifera Huds.* Verbreitet auf Kalk im ganzen Gebiete in lichtem Gebüsch, auf sonnigen Blössen, in trockenen Nadelwäldern, meist etwas gesellig, häufig mit Gymnadenia conopea, Orchis purpureus, Cephalanthera alba zusammen; die var. bombifera Bréb. beobachtete ich an dem durch seine vortrefflich ausgebildete Kalkflora bemerkenswerten „Stein" bei Mieswarz.

55. *Ophrys fuciflora Rchb.* Die von (H.) gemachte Angabe über das Vorkommen dieser Pflanze am Sodenberge ist nie wieder bestätigt worden; für die Hessenliede bei Hofbieber (W.) den Beweis zu erbringen, ist weder Herrn Geheeb, noch mir gelungen: ich kann mich deshalb einstweilen nicht dazu entschliessen, Ophrys fuciflora in die Liste der Rhönorchideen aufzunehmen.

56. *Orchis morio L.* Es liegen nur wenige Angaben vor: (R.): Geba, Bettenhausen; (Kaiser): Hümpfershausen-Eckarts. Und doch gehört dieses Knabenkraut zu den verbreitetsten des Gebietes und

muss für die Vorder-Rhön zu den gemeinsten Vertretern der Familie gezählt werden. Die nicht seltenen, reinweiss blühenden Exemplare (albiflorus Boiss.) strömen einen besonders kräftigen Vanilleduft aus; ich fand solche in grösserer Anzahl mit mannigfachen Übergängen zur normalen Färbung in der Umgebung des Pitzelsteins, weniger zahlreich aber auch an vielen anderen Orten; an vorgenannter Stelle bemerkte ich auch Blüten mit aufgerichteten seitlichen Perigonblättern. Die f. robustior Chenev. und ihr Gegenstück f. nanus Chenev., die ich beide zu verschiedenen Malen beobachten konnte, sind wohl nur als Standortsformen anzusehen.

57. *Orchis coriophorus L.* Sowohl die (H.)sche Angabe „Waldaschach, wie die von Lieblein für Bronnzell gemachte entbehren späterer Bestätigung; auch Pickel (Nr. 19 des Literaturverzeichnisses) nennt den letzteren, in Fuldas Nähe gelegenen Ort nicht; die Pflanze kann demnach vorläufig nicht zu den Rhönpflanzen gezählt werden.

58. *Orchis ustulatus L.* Nach Pickel, von (Dh.) bestätigt, in den Künzeller Tannen bei Fulda; der von (W.) genannte Fundort bei Rothenkirchen scheint ausserhalb des Gebietes zu liegen; eine weitere Verbreitung besitzt die Pflanze im Hammelburger Bezirke; dort tritt sie nach (F.) und (Vill. br.) auf: bei Neuwirtshaus nächst Untererthal, Schwärzelsbach, Waizenbach und Wartmannsroth. Die in Schneiders Beschreibung des hohen Rhöngebirges 2. Aufl. (Koch briefl.) gebrachte Notiz für das Kreuzberggebiet kann nicht aufrecht erhalten werden.

59. *Orchis tridentatus Scop.* Nach (W.) am Fusse der Grasburg bei Mannsbach-Oberbreitzbach; ich habe sie dort so manches Mal vergeblich gesucht, doch wäre das nun allerdings kein vollgültiger Beweis für das Unzutreffende dieser Angabe, wenn nicht auch so manche andere Notiz über dieses Spezialgebiet Zweifel an der Zuverlässigkeit des Wigandschen Berichterstatters erstehen liesse. Auch der Pickelsche Standort am dicken Turme beiKünzell (sub O, variegatus) ist als erloschen anzusehen; von der in J. Schneiders vorgenanntem Werke für den Kreuzberg gemachten Notiz gilt auch hier, was wir unter Nr. 58 behauptet haben.

60. *Orchis militaris L.* Die von Pickel gegebene Nachricht, dass diese prächtige Orchidee im Tiergarten und bei Künzell vorkomme, finde ich späterhin von niemanden bestätigt. Herr Vill meldet sie (F.) vom Weidenberg bei Westheim an der äussersten

Südgrenze. Häufiger ist sie in der Umgegend Meiningens, aus welcher folgende Standorte genannt werden: Weissbach (R.), Dippersberg und Dipperstal (R.), letzteres von (Koch br.) bestätigt, Königsleite (K.), Haselberg bei Sülzfeld (R.).

61. *Orchis purpureus Huds.* Annähernd von der Verbreitung der Ophrys muscifera, nur nicht so zahlreich auftretend; einzelne Standortsangaben erübrigen sich daher; diese stattlichste heimische Orchidee mit der seltsamen Farbenmischung ihrer Blüten tritt zumeist in der var. obcordatus M. Schulze auf, doch findet sich zwischen diesen auch hier und da die var. Moravicus Rchb.

62. *Orchis globosus L.* Die Quelle der (B.)schen (zu verneinenden) Angabe: „auf der Rhön" ist nach Herrn Prof. Kochs gütiger Mitteilung sicher in der oben erwähnten „Beschreibung des hohen Rhöngebirges" von Dr. Josef Schneider, die mir nicht vorliegt, zu suchen; diese, sowie mehrere andere unhaltbare floristische Behauptungen hat (B.) kritiklos nachgeschrieben und damit seinem Werkchen den Stempel der Unzuverlässigkeit aufgedrückt.

63. *Orchis masculus L.* gehört zu unseren häufigsten Orchideen. Die Rasse genuina Rchb. ist auch bei uns in der var. acutiflorus Koch am verbreitesten, wenn auch die var. obtusiflorus Koch nicht gerade selten ist; auch die var. stenolobus Rosbach konnte ich einigemal beobachten; die durch ihren starken, teils hollunder-, teils wanzenähnlichen Geruch auffallende f. foetens Rchb. bemerkte ich auf trockenen Wiesen in der Nähe des bayrischen Rhönhäuschens, Herr Denner in gleichen Verhältnissen am Reesberge bei der Schwedenschanze; an dieser Lokalität sah ich die Pflanze in Farbenabstufungen vom tiefsten Rot bis zum reinsten Weiss ihrer Blüten in zahlloser Menge einen herrlichen Teppich bilden; auch im Vorlande trifft man auf trockenen, kurzrasigen Plätzen blassrote bis reinweisse unter normalfarbigen Blüten.

64. *Orchis pallens L.* Nach (R.) am Rüdersberge bei Stedlingen und nach (K.) am Dippersberge bei Meiningen; (W.) nennt noch Weyhers, welche Notiz auch in die Synopsis von A. und G. übergegangen ist.

65. *Orchis incarnatus L.* soll nach (D.) bei Schackau vorkommen, wo ich die Pflanze öfter und vergeblich suchte; doch ich will diese Angabe vorläufig nicht bezweifeln.

66. *Orchis latifolius L.* häufig und zahlreich von den Tal- bis zu den feuchten Wiesen der höchsten Lagen in der Rasse majalis

Kittel var. genuinus Rchb.; die durch ihre gestauchte Blattstellung auffallende f. amplus A. und G. fand ich unter typischen Pflanzen bei Schleid, die durch ihre langen Hochblätter und ihren deshalb schopfigen Blütenstand kenntliche f. macrochlamys A. und G. auf Wiesen am Pitzelstein.

67. *Orchis maculatus L.* ist als verbreitet zu bezeichnen; nur in Meiningens nächster Nähe scheint diese Orchidee nicht so häufig wie anderwärts zu sein (K.); sie steigt mit dem Laubwalde bis zu dessen höchstgelegenen Arealen auf; abweichende Nuancen in der Blütenfarbe sind überall zu finden, ausgesprochene Exemplare der f. candidissimus M. Schulze sah ich am Arzberge und bei Schackau; die Rasse genuinus Rchb. ist die bei uns allein vertretene; ausser deren f. typicus A. und G. beobachtete ich die var. traunsteineriifolius Harz am Hubenberge bei Buttlar.

68. *Orchis sambucinus L.* in der gelbblühenden Form im Einbüchel bei Oberstreu (Koch!); von der var. purpureus Koch fand Herr Geheeb ein einziges Exemplar am 18. V. 1877 auf Wiesen rechts der Strasse Wüstensachsen-Bischofsheim kurz vor dem Rhönhäuschen; meine späteren Bemühungen an diesem Orte waren erfolglos; der von Prantl genannte, von Herrn Prof. Koch bestätigte weitere Standort der var. purpureus befindet sich am Reesberge („zwischen Kalbenhof und Oberweissenbrunn“) und ist zuerst von (Schk.) erwähnt.

69. *Hymantoglossum hircinum Spreng.* Auch hier ist (B.) einem offenbar irrtümlichen Berichte des Josef Schneiderchen Werkchens zum Opfer gefallen, wenn er diese Orchidee als „auf der Rhön“ vorkommend bezeichnet.

70. *Anacamptis pyramidalis Rich.* kommt trotz der gegenteiligen Aufzählung in Schneiders vorgenanntem Werke nicht im Gebiete vor.

71. *Herminium monorchis R. Br.* Ob die von (B.) angeführten Kissinger Standorte noch diesseits liegen, vermag ich nicht zu sagen; die Pickelsche Angabe für Bieberstein ist nicht wieder bestätigt worden; auf dem von (W.) angegebenen Platze zwischen Kirchhasel und dem Stallberge habe ich oftmals erfolglos gesucht, doch liegt keine Veranlassung vor, die Richtigkeit dieser Nachricht zu bezweifeln; einen nicht unbeträchtlichen Bestand dieser zierlichen Orchidee entdeckte Herr Brade im September 1907 am Hinkelshäuptchen im Eubegebiet auf Kalk (!).

72. *Coeloglossum viride Hartm.* tritt recht zerstreut und spärlich auf; sein hauptsächliches Vorkommen beschränkt sich auf die „hohe“ Rhön; aus dem südlichen Vorlande nennt Herr Vill briefl. eine Wiese am Dornheeg bei Neuwirtshaus; die von Pickel gegebene Notiz für Bieberstein entbehrt späterer Bestätigung. Im Gebiete des Hauptgebirgsstockes nennt (Schk.): Weyhers, Gersfeld, Kreuzberg und Kissingen, meint aber wohl — Kissingen vielleicht ausgenommen — die diese Orte umgebenden höheren Lagen. (D.) Eube (!) und Beutelstein; (G.) notierte Kippelbach (!), Dalherdakuppe, Holzberg bei Bischofsheim (!) und Steinküppel (Stellberg) bei Wüstensachsen. Ich habe noch hinzuzufügen: Bernhardser Köpfe gegen Steens, Wiesen an der Strasse Brand-Reulbach und Wiesen am Eierhauck, an den beiden letztgenannten Lokalitäten fand ich die durch ihre langen Hochblätter auffallende f. bracteatum Richter.

73. *Gymnadenia conopea R. Br.* hat im Gebiete annähernd die Verbreitung des Orchis maculatus. Zwischen der var. eu-conopea A. u. G. f. typica Beck trifft man die f. crenulata Beck von schwacher bis schärfster Ausprägung nicht gar selten an; die f. odora Fr. konnte ich nur einmal (bei Geisa) feststellen; Übergänge, die schon zur var. densiflora gezählt werden können, sind öfter anzutreffen, doch fehlt diesen Pflanzen das Charakteristikum des kurzen Spornes.

74. *Gymnadenia odoratissima Rich.* Da die von Pickel gemachte Angabe „Tiergarten und Bieberstein“ nicht wieder bestätigt werden konnte und sonstige Nachrichten fehlen, so muss diese Pflanze als im Gebiete fehlend bezeichnet werden.

75. *Gymnadenia albida Rich.* hat im Gebiete nur wenige Standorte, von denen der durch (G.) genannte zwischen Bubenbadstein und Milseburg (!) eine Fortsetzung auf der Steinbacher Heide zwischen Steinbach und Unter-Ruppsroth findet. (Schk.) nennt Weyhers und Gersfeld, (D.) die Wasserkuppe (von Bliedner 1905 bestätigt). Die (Sb.)sche Notiz über das Vorkommen am Rabenstein ist unter der falschen Bezeichnung „Partenstein“ in (Prantl) übergegangen.

76. *Platanthera bifolia Rchb.* Nicht selten, besonders in Heideformationen auf dem mittleren Buntsandstein, sowie auf trockenen kurzrasigen Wiesen der Basaltregion, in vertikaler Verbreitung demnach in allen Höhenlagen; auch bei uns ist die f. laxiflora

Dreyer der Rasse genuina die häufigste; Übergänge zu der in typischer Ausprägung fehlenden f. nudicaulis Beck beobachtete ich auf besonders sonnigen Teilen des Buntsandsteingebietes, die var. Boenninghausiana (Wilms) mit sehr grazilen Blüten auf der Steinbacher Heide zwischen Sphagneten, daselbst auch einige zur Rasse subalpina Brügger zu rechnenden Pflanzen.

77. *Platanthera chlorantha Rchb.* Annähernd von der Verbreitung des Orchis maculatus, in allen Höhenlagen, aber den Kalkboden bevorzugend: von abweichenden Formen sah ich einige zur var. Schulzei A. und G. zu ziehenden Pflanzen im Grüsselbacher Walde bei Geisa.

78. *Epipactis latifolia All.* In lichten Laub- und Mischwäldern und auf freiem Boden in deren Nähe, nicht gerade bodenstet, aber doch nahezu kalkhold, einzeln oder in kleinen Gruppen in allen Gebietsteilen, nur der Basaltregion der höheren Lagen fehlend: eine erschöpfende Aufzählung der einzelnen Fundorte ist untunlich; die verbreiteste Rasse ist var. platyphylla Irm. in ihrer f. typica Beck; die durch überaus breite Blätter bei lockerem Blütenstande ausgezeichnete Form dilatata A. und G. sammelte ich am Hutsberge bei Helmershausen auf frisch geschaffener Waldblösse, Pflanzen mit zahlreichen Hochblättern ohne jegliche Blütenanlage (also weit über die f. interrupta Beck hinausgehend) im Erlicht bei Geisa in der Nähe des am Fusse des Hanges beginnenden Sumpfes; seltener als vorige Rasse ist die var. viridiflora Irmisch, die ich nur am Hutsberge bei Helmershausen beobachtete.

79. *Epipactis varians Fleischm. u. Rech. = E. sessilifolia Peterm.* = E. violacea Dur. u. Duq. Bei der seitherigen Vermischung der Nomenklatur ist es mir nicht möglich, festzustellen, inwieweit vorhandene Angaben über E. varians tatsächlich auf diese Unterart und nicht etwa auf die Rasse viridans der vorigen Art (E. varians Rchb.) zu beziehen seien. Herr Brade fand die Unterart bei Hillenberg über Hausen, ich selbst im Laubwalde des Wisselsberges bei Kirchhasel; weitere Bemühungen werden wohl die Zahl ihrer Fundorte vermehren können.

80. *Epipactis atripurpurea Raf. = E. rubiginosa „Gaud.“ Koch*, ist kalkstet, bevorzugt lichte Gebüsche und sonnige Hänge und fehlt daselbst in keinem Gebietsteile, zuweilen zahlreich, zuweilen nur vereinzelt auftretend.

81. *Epipactis microphylla Sw.* Nach (D.) im Walde an der Südseite des Weihersberges bei Abtsrode, von Herrn Brade 1907 in nicht gar spärlicher Anzahl am Südhange der grossen Nalle bei Gersfeld (!) entdeckt; beide Fundorte liegen im Muschelkalk: die Exemplare von der Nalle gehören zur var. canescens Irm.

82. *Epipactis palustris Crantz.* Recht zerstreut und spärlich: Bei Bermbach nächst Geisa auf der Schliessholzwiese (G.!), bei Fischbach gegen den Umpfen (G.), bei Haselbach (F.), am Stallberge bei Grossentaft? (W.), am Nordwesthange des Kreuzberges (P.) — Häufiger scheint sie im Meininger Gebietsteile zu sein: Nach (R.) unterhalb Geba nach Helmershausen zu, zwischen Herpfer Schneidemühle und Stepfershausen, auf der Wiese Mehlweiss zwischen Herpf und Melkers, nach (S.) auf Kalktuff um Sülzfeld, schliesslich noch von Herrn Prof. Koch auf sumpfiger Wiese zwischen Wilmars und Weimarschmieden ganz nahe der Vereinigung des Reinhartsbaches mit der Schlüpf (1903!) gefunden.

83. *Cephalanthera alba Simonk.* = *C. pallens Rich.* Annähernd von Verbreitung und Vorkommen der Ophrys muscifera, oft mit ihr zusammen, kalkhold. Von Monstrositäten fand ich am Arzberge einen gegabelten Blütenstand, bei Grüsselbach eine Pflanze, die sich im zweiten Blattwinkel teilt und von deren beiden Blütenständen der eine sich an der Spitze wiederum gabelt.

84. *Cephalanthera longifolia Fritsch* = *C. xiphophyllum Rchb. fil.* Sehr zerstreut, um Geisa nach (G.) im Geiserwald, am Tiedgesstein und am Habelberg, nach (W.) bei Hünfeld: der auch von (W.) übernommene (D.)sche Fundort am Stellberge bei Kleinsassen wird von (D.) selbst als erloschen bezeichnet: (R.) nennt den Hohen-Deutschberg (h.), sowie den „Spitzigen Berg“ bei Haselbach nächst Hermannsfeld, (B.) erwähnt den Kissinger Stadtwald. Ich habe kein Urteil darüber, inwieweit diese Standorte noch mit Recht aufgeführt werden können; auch an den von (G.) benannten Lokalitäten kann der Bestand nur ein sehr sporadischer sein; es ist mir niemals gelungen, die Pflanze daselbst aufzufinden.

85. *Cephalanthera rubra Rich.* In Verbreitung und Vorkommen fast überall eine getreue Begleiterin der Ceph. alba und wie diese kalkhold, nur mehr vereinzelt auftretend.

86. *Spiranthes spiralis K. Koch* = *Sp. autumnalis Rich.* Tritt recht zerstreut auf; die Pickelschen Angaben für Bieberstein, Milseburg

und Tiergarten entbehren späterer Bestätigung, desgleichen die von (H) für Hilders gemachte; sonst werden noch genannt: Lengsfeld (G.), Motzküppelwiese bei Weyhers (D.) und von Vill briefl. (vergl. auch F.): Reith, Neuwirtshaus und Schwärzelsbach im Bezirk Hammelburg. Am Metternich bei Brückenau sammelte Herr Dr. Siemens-Fulda im Jahre 1902 einige Exemplare und wenn ich recht unterrichtet bin, hat auch Herr Apotheker Adelung in Tann diese seltenere Orchidee einmal am Habelberge gefunden.

87. *Listera ovata R. Br.* Im ganzen Gebiete nicht selten; auf den Wiesen der hohen Rhön, besonders an trockenen Stellen in einer überaus zierlichen Form, die mit der überall häufigen var. stenoglossa Peterm. und der an günstigeren Orten eingesprengten gewaltigen f. multinervia Peterm. auffallend kontrastiert; von letzterer Form besitze ich ein Exemplar aus den Stallbergwiesen bei Rasdorf von 70 cm Länge, mit Blättern von 11 : 8½ cm und einem Blütenstande von 35 cm und mit über 80 Blüten; eine der schmächtigen Formen vom Reesberge bei Gersfeld ist kaum 24 cm hoch, die Blätter sind 4,5 × 2½ cm gross, der nur 10 cm lange Blütenstand zählt 14 zierliche Blüten mit besonders kurzer Lippe.

88. *Neottia nidus avis Rich.* In trockenen Laubwäldern aller Höhenlagen, nicht selten in der gewöhnlichen f. brunnea Weiss; die f. glandulosa Beck ist nicht seltener als die drüsenlose Form.

89. *Goodyera repens R. Br.* Pickel gibt folgende Standorte an: Künzeller Wald, Bieberstein, Tiergarten und Haselstein; der erstgenannte wird auch von (D.) aufgenommen, dann aber als erloschen bezeichnet; ein Gleiches können wir auch von den drei anderen Lokalitäten behaupten; auch die Angaben von (H.) entbehren späterer Bestätigung und sind zu verneinen. Es verbleiben nun noch zwei Fundorte im Meininger Lande: Schwallungen und Kreuzberg bei Meiningen (R.), sowie Zillers Ruhe daselbst (K.), ferner der Sodenbergwald gegen Obereschenbach (Vill briefl.), vermutlich derselbe, wo auch Adonis vernalis sich findet.

90. *Coralliorrhiza coralliorrhiza Karsten* (besser *C. innata R. Br.*). Um Meiningen nicht allzu selten, nach (R.) am Fusswege Meiningen-Herpf, bei Gleimershausen (genauer am Fusswege von da nach Stedlingen) (Koch!), am Neuberge bei Sülzfeld, zwischen Tiergarten bei Dreissigacker und Sulzfeld, nach (K.) am Dippersberge, nach meinen Beobachtungen auch im Walde

am Wege Landsberg-Melkerser Felsen. Zwei weitere Standorte liegen im eigentlichen Gebirge, nämlich der Pfaffenbachwald am Fusse der Milseburg rechts der Strasse Oberbernhards-Kleinsassen (D.!) und der Haderwald am Dammersfeld (Schk.).

91. *Malaxis paludosa Sw.* Nur im „tiefen See" bei Stedlingen (R.) und von Herrn F. Koch am 25. 8. 1897 auch in dem dieser Lokalität benachbarten Petersee, einem Wiesenmoor, entdeckt.

N.B. Die den einzelnen Pflanzennamen vorangestellten Nummern dienen nur Zwecken der Orientierung, bezeichnen also nicht die genaue Zahl der für das Gebiet wirklich festgestellten Arten.

Geisa, im Februar 1908.

Druck der Kgl. Universitätsdruckerei von H. Stürtz in Würzburg.

VERHANDLUNGEN
DER
PHYSIKALISCH-MEDICINISCHEN GESELLSCHAFT
ZU
WÜRZBURG.
N. F. BAND XXXIX. №. 7.

ÜBER MEHRPOLIGE MITOSEN BEI SEEIGELEIERN.

VON

FRIEDRICH BALTZER.

WÜRZBURG.
CURT KABITZSCH (A. STUBER's VERLAG).
1908.

Jede Nummer ist als Separatabdruck auch einzeln käuflich.

Einleitung.

Vorliegende Untersuchung erstreckt sich auf die zellulären Vorgänge der ersten Entwickelungsstadien von meist disperm befruchteten Seeigeleiern. Sie wurden auf Veranlassung von Herrn Professor *Boveri* als Ergänzung zu seinen Arbeiten über die weitere Entwickelung doppelt befruchteter Seeigeleier unternommen.

Es handelte sich in erster Linie darum, die Entwickelung der drei- und vierpoligen Kernteilungsfiguren genauer zu verfolgen. Daneben ergab sich Gelegenheit, auch an den monosperm befruchteten Eiern besondere Beobachtungen anzustellen.

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Professor *Boveir*, bin ich für die Anregung, welche ich während der Arbeit erfuhr, sowie für die Überlassung des meisten Materials sehr dankbar.

Material.

Zum grössten Teil wurden die Geschlechtsprodukte von Strongylocentrotus lividus, zum kleineren von Echinus microtuberculatus verwendet. Strongylocentrotus-Material aus Neapel wurde mir von Herrn Professor *Boveri* zur Verfügung gestellt. Ferner hatte Professor *M. Metcalf* aus Oberlin U. S. A. die Güte, mir einige Serien von Echinus-Eiern in Neapel zu züchten und zu konservieren, wofür ich meinen besten Dank aussprechen möchte. Endlich konservierte ich selbst während eines Aufenthaltes an der biologischen Station zu Triest Material beider Spezies. Dem hohen K. K. Kuratorium, sowie dem Leiter der Station, Herrn Professor *Cori*, bin ich für die Gewährung eines Arbeitsplatzes zu Dank verpflichtet.

Das Triester Material erwies sich leider infolge seines pathologischen Charakters als wenig brauchbar, so dass ich mich fast ausschliesslich auf dasjenige von Neapel beschränken musste.

Methode.

Zur Erzielung von Dispermie und Polyspermie wurden die Eier mit viel Sperma befruchtet. Dreipolige Kernteilungsfiguren erzeugt man durch Schütteln der Eier nach der Befruchtung (*Morgan* 1895, *Boveri* 1902). Ausserdem finden sich in dem so behandelten Material noch Monaster und ganz abnorme Formen.

Die Eier wurden nun in Etappen von 10 zu 10 Minuten in Pikrin-Eisessig fixiert. Die besten Resultate wurden erzielt, wenn die Eier mehrere Tage in der Lösung verblieben und nur sehr allmählich zuerst in $50^0/_0$igen und dann in $70^0/_0$igen Alkohol übergeführt wurden (*Boveri*, 1900).

Meistens wurden die Eier als Totalpräparate 24 Stunden in Borax-Karmin gefärbt. Für genauere Verhältnisse wurden Schnittserien angefertigt und mit *Heidenhains* Eisenhämatoxylin behandelt. Zum Einbetten der Eier leistete die *Boveri*sche Methode mittelst Einwickeln in Cryptobranchus-Haut sehr gute Dienste.

I. Übersicht der tri- und tetracentrischen Figuren.

Normalerweise sind die Sphären einer mitotischen Figur durch Spindeln, welche Chromosomen enthalten, verbunden. Ausserdem kommen aber auch Verbindungen von Sphären vor, ohne dass Chromatin dazwischengeschaltet ist. *H. E. Ziegler* (1898) hat dafür den Begriff „chromosomenlose" oder „achrome" Spindel eingeführt.

Es soll hier darunter jede Faserverbindung zwischen zwei Sphären ohne Vermittelung von Chromosomen verstanden werden, gleichviel, ob dieselbe gut ausgeprägt ist (vergl. Fig. 41), wie bei chromosomenhaltigen Spindeln oder auf wenige deutliche, faserähnliche Gebilde beschränkt bleibt. Ob sich Anhaltspunkte dafür finden lassen, dass die achromen Spindeln bei der Zellmechanik als Verbindungen zwischen den Sphären irgend eine Rolle spielen, wird später erörtert werden.

Entsprechend der von *Boveri* (1907) für die dispermen Eier gegebenen Einteilung lässt sich folgende Übersicht über die hier beobachteten Formen aufstellen.

A. Tricentrische Eier. Drei Sphären vorhanden. In der Regel disperm, zuweilen auch monosperm befruchtet.

1. Die drei Sphären durch Chromosomen zu drei Spindeln verbunden. Typischer Triaster.

2. Die drei Sphären durch Chromosomen zu zwei Spindeln verbunden, welche somit einen Pol gemeinsam haben.

3. Nur zwei Sphären durch Chromosomen zu einer Spindel verbunden. Die dritte chromosomenlos, isoliert oder mit der einen oder beiden anderen durch achrome Spindeln verbunden.

B. Tetracentrische Eier. Dieselben ergaben sich stets als disperm.

1. Alle vier Sphären durch Chromosomen zu einem Spindelviereck verbunden. Die Entwickelung verläuft gewöhnlich so, dass beide Spermakerne zum Eikern gelangen, sich anlegen und verschmelzen. Die vier Sphären gruppieren sich um den Furchungskern herum. Sie liegen alle in einer Ebene. Typischer, ebener Tetraster[1]).

2. Die Spermakerne zeigen verschiedenes Verhalten. Der eine verschmilzt mit dem Eikern zum Furchungskern, dessen erste Entwickelung wie bei einer zweipoligen Mitose abläuft. Der andere Spermakern beginnt sich selbständig zu entwickeln.

a) Die eine Sphäre des selbständigen Spermakerns verbindet sich mit denjenigen des Furchungskerns zu einem Triaster, welchem somit die Spermakernspindel angehängt ist.

b) Es bilden sich zwei getrennt bleibende Spindeln aus. Die eine enthält die Chromosomen des Eivorkerns und eines Spermakerns, zusammen 36, die andere die des zweiten Spermakerns, d. i. 18. Doppelspindel-Typus.

II. Die Entwickelung der typischen Triaster.

In den ersten Entwickelungsstadien, in der untersuchten Serie 20 bis 30 Minuten nach der Befruchtung, sind noch keine deutlichen Strahlungen wahrzunehmen. Es ist deshalb bei Borax-Karminpräparaten, wo von den Centrosomen nichts zu sehen ist, noch nicht möglich zu entscheiden, ob das Ei tricentrisch oder tetracentrisch ausfallen wird. Wir finden Stadien, in welchen beide Spermakerne dem Eikern dicht anliegen (Fig. 1), oder einer schon mit demselben verschmolzen, immerhin aber noch als stärker färbbare Masse innerhalb der Kernmembran sichtbar ist.

[1]) Neben diesem ebenen Tetraster kommen ziemlich häufig auch Figuren vor, bei welchen die Spindeln in den Seiten, die Sphären in den Ecken eines Tetraeders liegen. Es entwickelt sich daraus ein Simultan-Vierer, dessen Blastomeren paarweise in aufeinander senkrecht stehenden Achsen liegen.

Um den Furchungskern herum ist eine äusserst vage Strahlung zu sehen, ohne Centrierung auf einen bestimmten Punkt.

Erst in ca. 40 Minuten alten Eiern sind deutliche Strahlungen ausgebildet und wir können nach deren Zahl sagen, ob Tricentricität oder Tetracentricität eintreten wird. Gewöhnlich sitzen dem einheitlichen Kernbläschen, d. i. dem Furchungskern, die drei Strahlensysteme dicht auf. Der Kern ist dabei an den Punkten, wo die Sphären der Kernmembran aufliegen, meistens in rundere oder spitzere Lappen ausgebuchtet (vergl. *O.* u. *R. Hertwig*, 1887; Taf. I, Fig. 9). Es scheint, dass die Centrosomen das Bestreben haben, auseinanderzuweichen, zugleich jedoch durch Adhäsion an der Kernmembran festhaften (*M. Boveri*, 1903). Darnach ist hier verständlich, dass die Zahl der Lappen der Zahl der Sphären entspricht. Der Kern ist bei tricentrischen Figuren dreilappig, bei tetracentrischen vierlappig.

Boveri (1902) wies für die Triaster, welche von *Morgan* (1895) zuerst beschrieben worden waren, nach, dass sie in doppelt befruchteten Eiern entstehen und zwar dadurch, dass sich infolge des Schüttelns, welchem die Eier unterworfen werden, das eine Spermazentrum nicht teilt.

Wir finden neben den gewöhnlichen Formen, wo beide Spermakerne mit dem Eikern verschmolzen sind, auch noch in Stadien, in denen die Sphären schon deutlich ausgebildet sind, solche, wo der eine demselben nur anliegt. Fig. 2 zeigt ein derartiges Ei. Von den drei Sphären liegt die eine dem Spermakern besonders nahe an, so dass wohl denkbar ist, dass eben diese Sphäre ungeteilt blieb im Gegensatz zu derjenigen des mit dem Eikern verschmolzenen Spermakerns, von der die beiden anderen Strahlensysteme abstammen.

Dieser Fall bildet einen Übergang vom gewöhnlichen Triaster zum Amphiaster-Monaster-Typus *Boveris* (1907). Derselbe zeichnet sich dadurch aus, dass neben der normalen, zweipoligen Furchungsspindel noch ein selbständiger Sperma-Monaster im Ei vorhanden ist. Wir haben auch in unserem Fall einen selbständigen Spermakern mit einer Sphäre. Er hat sich jedoch dem Furchungskern so genähert, dass sich voraussichtlich seine Sphäre mit den beiden anderen zur Bildung eines Triasters vereinigen wird.

Ein Unterschied gegenüber der normalen dreipoligen Figur dürfte hier nur in der Verteilung des Chromatins weiterbestehen. Während es dort zu einer wahllosen Vermischung der väterlichen und mütterlichen Chromosomen zu kommen scheint, ist hier zu erwarten, dass die Elemente des anliegenden Spermakerns lediglich zwischen die

zwei ihnen zunächst liegenden Sphären gelangen. Man kann wohl Fig. 3 darauf beziehen und deren gesonderte Chromosomengruppe auf einen Spermakern zurückzuführen.

Die nächsten Schritte in der Entwickelung entsprechen den normalen Verhältnissen. Der Kern löst sich auf, die Chromosomen liegen zunächst noch in der Mitte des Dreiecks der Spindeln, welche sich zwischen den Sphären ausbilden (Fig. 4). Die Sphären sind meist von gleichem Durchmesser.

Die Chromosomen werden dann auf die drei Äquatorialplatten verteilt, in variabler Zahl. Die Summe der Chromosomen aller drei Äquatorialplatten ist, bei 18 Chromosomen in jedem Vorkern, 54. An mit Borax-Karmin gefärbten Eiern ist eine genaue Zählung der Chromosomen, wenigstens auf dem Stadium der Äquatorialplatte kaum möglich. Es lässt sich nur die ungefähre Verteilung abschätzen. Genauere Werte ergeben Schnittserien mit Eisenhämatoxylinfärbung nach *Heidenhain*. Die Verteilung der Chromosomen auf die drei Pole war in einem Falle, wo die Spaltung schon vollzogen war und die Tochterplatten der Chromosomen auseinandergerückt waren, so, dass die drei Pole 42, 35 und 31 Tochterelemente erhielten. Dies entspricht zusammen genau den 54 Chromosomen, welche die Äquatorialplatten vor der Spaltung bildeten. Wir werden auch hier, wie bei Fig. 3, annehmen dürfen, dass für die Verteilung der Elemente die Lagerungsverhältnisse von Sphären und Chromosomen zu Beginn der Äquatorialplattenbildung eine Rolle spielen können. Gegen Ende der Metaphase verlieren die Chromosomen an Färbbarkeit; sie werden weiterhin zu Bläschen, wie sie in Fig. 5 zu sehen sind.

In einem weiteren Stadium verschmelzen diese Chromosomenbläschen (Fig. 6). Es ist anzunehmen, dass die verschiedenen Grössen der Kerne von der Zahl der in ihnen aufgegangenen Chromosomen abhängig sind, entsprechend dem von *Boveri* (1905) für spätere Stadien gefundenen Gesetz, dass Kernoberfläche und Chromosomenzahl einander proportional sind. Darnach ist Figur 8 aus einem Triaster mit annähernd gleichmässiger, Fig. 6 und 7 aus solchen mit ungleicher Chromatinverteilung hervorgegangen.

Die Einschnürung der Furchen beginnt während des Verschmelzens der Chromosomenbläschen (Fig. 6). Sie ist durchschnittlich gegenüber der normalen Zweiteilung etwas verspätet, da bei Diastern dieses Materials die Furche ungefähr fertig ist, wenn sie bei Triastern eben erst begonnen hat.

III. Modifikationen der typischen Triasterentwickelung.

1. Die drei Sphären sind durch Chromosomen zu zwei Spindeln verbunden, welche einen Pol gemeinsam haben. Die Chromatinmengen sind, wie Fig. 9 zeigt, sehr verschieden. Wir dürfen dies in solchen Fällen wohl damit erklären, dass die eine Spindel das Chromatin des einen Sperma- und des Eivorkerns, in Summa 36 Chromosomen, die andere aber die Elemente des anderen Spermakerns, also 18 Chromosomen enthält[1]). Leider konnten Zählungen nicht vorgenommen werden, da sich ausser einigen, Fig. 9 gleichenden Exemplaren nur noch ein jüngeres Stadium (Fig. 10) mit noch bläschenförmigen Kernen auffinden liess. Der eine derselben ist ein Spermakern, wie aus der scharfen Abgrenzung der kompakten Chromatinmasse gegen den Kernsaft hervorgeht. Ein Vergleich mit anderen Fällen (Fig. 49), wo es sich sicher um einen Spermakern handeln muss, bestätigt dies. Von viel bedeutenderer Grösse, allerdings auch lockererem Bau ist die andere Kernblase, das Verschmelzungsprodukt des Eikerns und eines Spermakerns. Zwischen beiden Bläschen stehen drei Sphären, wovon zwei dem selbständigen Spermakern angehören könnten, da sie in der Grösse übereinstimmen, während die dritte Sphäre, dem Verschmelzungskern zugehörig, viel grösser ist. Diese drei Sphären und zwei Kerne bilden einen nach einer Seite hin geöffneten, stumpfen Winkel, so dass ziemlich wahrscheinlich eine der Fig. 9 entsprechende Entwickelung eintreten wird.

Über die Furchung dieses Typus wird weiter unten einiges erwähnt werden.

Neben den eben besprochenen Modifikationen gibt es noch eine Reihe äusserst variabler Fälle. Bei diesen können einerseits die Sphären von verschiedener Grösse sein; andererseits ist das Chromatin oft ausserordentlich ungleich verteilt. Nicht selten bleibt es auf eine Spindel beschränkt, während das dritte Strahlensystem ganz isoliert geblieben oder nur durch achrome Spindeln mit dem einen oder beiden anderen in Verbindung getreten ist.

Fig. 11—14 stellen einige solche Fälle von Eiern in Metaphase dar, welche durch eine genauere Zählung der Chromosomen eine nähere Analyse gestatten.

Die Chromosomenzahlen sind für jede Tochterplatte wie folgt:

Fig. 11	35,	Fig. 13	36,
Fig. 12	36,	Fig. 14	36.

[1]) Vergl. hiezu *Boveri*, 1907, pag. 100 ff.

In Anbetracht der Unsicherheit, welche die genaue Zählung bei mit Borax-Karmin gefärbten Totalpräparaten bietet, darf die Chromosomenzahl jeder Tochterplatte in allen vier Fällen zu 36 angenommen werden.

Wir haben es somit hier trotz der Dreizahl der Pole mit monosperm befruchteten Eiern zu tun. Normalerweise treten bei Monospermie bei der Bildung der Furchungsspindel zwei Sphären auf, beides Abkömmlinge des Spermazentrums. Das Ovozentrum hat allem Anschein nach an der Bildung der normalen Furchungszentren keinen Anteil. Wie erklärt es sich hier, dass trotz der Monospermie drei Sphären auftreten?

Man könnte an ein Fortbestehen des Ovozentrums denken. Es fand sich jedoch im ganzen Material kein einziger Fall, der diese Annahme sicherstellte. Auch dürften die Figuren 16, 19 und 20 dagegen sprechen. Dieselben stellen Zweizellenstadien dar, von denen je eine Blastomere nicht zwei, sondern drei Sphären besitzt. Hier kann kaum bezweifelt werden, dass alle drei Sphären Abkömmlinge eines Zentrums sind. Dadurch verliert jedoch auch für die obigen Fälle bei ungeteilten Eiern die Annahme eines Ovozentrums an Wahrscheinlichkeit.

Zwei Möglichkeiten können nun in Betracht kommen. Entweder teilte sich das Spermazentrum simultan in drei Tochterzentren, oder es teilte sich zuerst normal in zwei Abkömmlinge, deren einer vorzeitig, lange vor der Furchenbildung eine Frühteilung einging, so dass als Resultat eine Tochtersphäre und zwei Enkelsphären des ursprünglichen Spermazentrums vorhanden sind.

Für die letztere Möglichkeit sprechen die Fälle, bei welchen stets zwei Sphären einander näher stehen als der dritten, gewissermassen derselben als ganzes gegenüberliegend. Einen unzweifelhaften, Fig. 12 und 14 nahestehenden Fall zeigt uns Fig. 17 aus einem mit *Heidenhains* Eisenhämatoxylin gefärbten Schnittpräparat, welches mir Herr Professor *Boveri* freundlichst zur Verfügung stellte. Die beiden Sphären des Doppelpols sind durch einen bald breiteren, bald schmäleren Strich verbunden, welcher vermutlich ein in Teilung befindliches Centrosom darstellt. Die besondere Zusammengehörigkeit der beiden Sphären ist dadurch erwiesen. Die Strahlungen selbst sind nur wenig ausgeprägt.

Für simultane Dreiteilung scheinen Fig. 18 und 19 zu sprechen, weil hier die Strahlungen gleichmässig um den Kern herum gruppiert und die Chromosomen gleichmässiger auf alle drei Pole verteilt sind.

Andere, wie Fig. 11, lassen keine Entscheidung zu.

Ein prinzipieller Unterschied scheint mir zwischen den beiden Teilungsarten nicht zu bestehen, wenn man sich — und dafür spricht die Reihe dieser Fälle — die simultane Dreiteilung aus einer normalen Zweiteilung des Zentrums und einer unmittelbar nachfolgenden Frühteilung des einen Tochterzentrums kombiniert denkt.

Es mag schon hier darauf hingewiesen werden, dass in den zahlreicheren Fällen zwischen den aus einer Frühteilung hervorgegangenen Schwestersphären ein bedeutender Grössenunterschied besteht.

Bei der Beurteilung der grossen Variabilität der einzelnen Fälle — es finden sich auch Doppelpole mit gleichgrossen Sphären — könnte vielleicht die Möglichkeit in Betracht zu ziehen sein, dass die Grössenunterschiede der einander nach ihrer Entstehung ungleichwertigen Sphären dadurch wieder verwischt werden können, dass das am spätesten entstandene Strahlensystem im Laufe der Entwickelung die anderen einholt.

Für die Verteilung der Chromosomen kann der Zeitpunkt der Frühteilung massgebend sein. *Teichmann* (1903), welcher ähnliche Beobachtungen am lebenden Ei gemacht hat, teilt mit, „dass sich die beiden Centren eines Doppelpols nur dann selbständig machen und jeder für sich an der Kernteilung beteiligen können, wenn sie vor Ausbildung der Spindel, vielleicht darf auch gesagt werden, der Äquatorialplatte, entstehen." Unter diesem Gesichtspunkt bieten die oben besprochenen Figuren eine ziemlich reiche Mannigfaltigkeit. Fig. 15 stellt einen Fall mit Doppelpol dar, bei dem die Verteilung der Chromosomen noch nicht vor sich gegangen ist. Voraussichtlich werden alle Chromosomen in den Äquator zwischen dem einfachen und dem Doppelpol geraten. Ein Folgestadium, wenn auch durch sehr ungleiche Grösse der Sphären des Doppelpols unterschieden, zeigt Fig. 21. Wesentlich anders gestalten sich die Verhältnisse in Fig. 20. Die 36 Chromosomen haben die Äquatorialstellung eingenommen. Davon befinden sich 32 (in der Figur sind nicht alle gezeichnet) in der grossen Spindel. Die übrigen vier bilden die Platte zwischen den Centren des Doppelpoles selbst, dessen Sphären von sehr verschiedener Grösse sind.

Während die zwei letztbesprochenen Figuren darin etwas Gemeinsames haben, dass die Chromosomen auf zwei Spindeln, wenn auch von sehr ungleicher Wertigkeit verteilt sind, finden wir in Fig. 11—14 den dritten Pol von der Beziehung zum Chromatin völlig ausgeschlossen. Hier wäre also nach *Teichmann* anzunehmen, dass

die Frühteilung erst eingetreten ist, nachdem die Chromosomen schon in der Spindel zwischen den beiden ursprünglichen Polen festgelegt waren.

Über die Furchung wird unten noch einiges erwähnt werden.

Da sich bei sehr vielen Eiern mit Frühteilung der einen Sphäre bedeutende Differenzen in der Grösse der Strahlungen wahrnehmen lassen, so wird man kaum fehlgehen, zwischen beiden Tatsachen einen ursächlichen Zusammenhang zu suchen. Es wird wohl ausser Zweifel stehen, dass wir aus der Grösse mehrerer Sphären gleicher Abkunft einen Schluss auf die Entwickelungsphasen derselben, vielleicht auch auf die Wirksamkeit der Centrosomen ziehen dürfen, vorausgesetzt, dass nicht andere Faktoren, von denen die Sphärenbildung abhängt, wie die verfügbare Protoplasmamasse, die Verhältnisse komplizieren. Es darf vermutet werden, dass wir einer kleinen Sphäre ein Centrosoma zuerkennen können, welches weniger lange oder weniger intensiv auf das Protoplasma wirkte wie dasjenige einer grossen Sphäre.

Von dieser Überlegung ausgehend, finden wir z. B. für Fig. 20 zwei Erklärungsmöglichkeiten. Entweder sind die Centrosomen der drei Sphären des Triasters von vornherein verschieden kräftig in ihrer Wirkung auf das Protoplasma, d. h. der Pol der kleinsten Sphäre besitzt ein schwächeres Zentrum als die beiden anderen. Oder die geringere Grösse dieser Strahlung ist lediglich auf eine kürzere Wirksamkeit des Centrosoms zurückzuführen.

Im ersten Falle könnten wir die Annahme einer Centrosomenteilung in zwei Abkömmlinge mit verschiedenen Eigenschaften nicht umgehen. Allein Teilungen, welche nur diese Erklärung zulassen, finden sich nirgends in dem ganzen Zuchtmaterial mit zwingender Sicherheit. Jm Gegenteil haben wir einige Fälle, in denen trotz Frühteilung eine äquale Teilung des Centrosoms stattgefunden haben müsste (Fig. 13 und 15), wie aus der gleichen Grösse der Sphären des Doppelpols zu schliessen wäre. Dass hier die Strahlungen des Doppelpols ursprünglich verschieden gross gewesen wären und die kleinere die grössere im Laufe der Entwickelung einholte, ist besonders bei Fig. 15, deren mitotische Figur überhaupt erst im Beginn der Entwickelung steht, undenkbar. Die Zeit, welche der Ausgleich der Grössendifferenzen zwischen den beiden Sphären des Doppelpols beanspruchen müsste, ist hier nicht gegeben.

Wenn wir aber die Grösse der Sphären nur von der Dauer der Wirksamkeit des Centrosoms herleiten, so kommen wir zu folgender Auffassung der Verhältnisse.

Wir sehen an normalen, zweipoligen Teilungsfiguren, wie *Boveri* (1900) betont hat, dass bei der Sphärenteilung „die neuen Centren ihre Strahlensysteme als etwas der Struktur nach Neues, oft sogar in direktem Widerstreit mit der noch fortbestehenden monocentrischen Strahlung erregen.“ Wenn wir dies berücksichtigen, so muss es von Bedeutung sein, in welchem Grade bei Bildung der neuen Strahlungssysteme die alte Strahlung noch entwickelt ist. Unter normalen Verhältnissen hat die alte Strahlung zur Zeit der Entstehung der Tochtersphären den Höhepunkt ihrer Ausbildung schon überschritten. Anders ist es im Falle der Frühteilung, denn da wird die Teilung des Centrosomas schon eintreten, solange das alte, monocentrische Radiensystem noch in voller Entfaltung besteht oder derselben entgegengeht. Wenn ein Widerstreit zwischen den Strahlungen besteht, so muss es hier fraglich erscheinen, ob, wie es normalerweise geschieht, die neuen Radiensysteme dem alten gegenüber wirklich zur Herrschaft gelangen können.

Es finden sich bei Monastern Verhältnisse, welche hier von Interesse sind. Der Monaster entsteht dadurch, dass eine Teilung des Centrosomas, somit die Bildung einer Spindel unterbleibt. Trotzdem tritt die Spaltung der Chromosomen ein. Figur 22 stellt dieses Stadium dar. Dabei haben sich mit einigen Ausnahmen nicht jene Formen mit parallel nebeneinander liegenden Chromosomen-Spalthälften gefunden, wie sie von *M. Boveri* (1903) beschrieben worden sind, sondern es weichen auch hier die Hälften mit ihren freien Enden winkelförmig auseinander. Immerhin ist zu bemerken, dass nicht jene charakteristischen Spaltungsformen der Chromosomen, wie bei den Spindeln, entstehen. Der dem Zentrum des Monasters zugewandte Schenkel ist zwar radial orientiert. Der andere aber nimmt keine bestimmte Lage ein. Er biegt selten in der Richtung des Radius direkt nach aussen ab; vielmehr hat es den Anschein, als ob er bloss von dem mit ihm noch verbundenen Schwesterelement, welches gegen das Zentrum der Sphäre gezogen zu werden scheint, nachgeschleppt wird. Im Laufe der Anaphase werden die Chromosomen zu Bläschen, welche der Oberfläche einer im Querschnitt sich als grosser, heller Hof darbietenden Kugel von körniger Struktur anliegen. Ringsum ist noch der Rest eines grossen Strahlensystems zu sehen, dessen Mittelpunkt im Zentrum der genannten Kugel liegt.

Um diese Zeit, im vorliegenden Material ca. 120 Minuten nach der Befruchtung, zeigt sich im Innern der Kugel die erste, schwer feststellbare Andeutung zweier neuer Strahlungen. Dieselben werden

fortwährend deutlicher und grösser, während die alte Strahlung verschwindet (Fig. 23). Die Chromosomenbläschen verschmelzen; ca. 130 Minuten nach der Befruchtung ist ein einheitlicher Kern mit zwei Sphären im Ei vorhanden.

Dieser typische Entwickelungsgang der Monasterfiguren erleidet eine Veränderung, wenn anormal früh, ca. 70 Minuten nach der Befruchtung, eine Teilung der Sphäre erfolgt, bevor noch die Spaltung der Chromosomen stattgefunden hat. Dieselbe scheint allerdings bei Monastern überhaupt sehr lange hinausgeschoben zu werden. Mit den normalen Verhältnissen verglichen, fällt der Beginn dieser aus einer Frühteilung des Centrosomas hervorgehenden Spindelbildung nahe mit der Bildung der normalen, fertigen Spindel zusammen. Diese letztere erfolgt ungefähr 60 Minuten nach der Befruchtung. Was jedoch ein Merkmal zur Unterscheidung beider Fälle abzugeben scheint, ist die Ungleichheit der Sphären und die Ungleichmässigkeit der Chromosomenanordnung. Fig. 24 ist hierfür ein Beispiel. Die Mehrzahl der Chromatinelemente ist beiderseitig gebunden, d. h. zwischen die zur Spindel verbundenen Strahlungen eingeschaltet; die Minderzahl ist nur einseitig an die grössere Sphäre und ein einziges wahrscheinlich einseitig an die kleinere Sphäre angelagert. (Die dunkler gehaltenen Elemente im Bereich der grossen Sphäre liegen über der Ebene der Spindel.)

Andererseits finden sich Übergänge zum reinen Amphiastertypus in Fig. 25, wo nur die Sphären ungleich, die Chromosomen jedoch sämtlich in die Spindel aufgenommen sind. In derselben Etappe des Materials kommen auch typische Monaster mit Chromosomenspaltung vor.

Aus dieser Reihe von Tatsachen bin ich geneigt, den Schluss zu ziehen, dass sich die in Rede stehenden Figuren aus Monastern herleiten. Bestärkt werden wir in dieser Meinung durch Beobachtungen an zwei- und dreizelligen Eiern, bei welchen das Vorhandensein eines Monasters als Ausgangspunkt kaum bezweifelt werden kann.

Fig. 26 zeigt einen nicht selten gefundenen Typus eines zweizelligen Eies, dessen eine Blastomere eine zweipolige Spindel, und dessen andere einen Monaster enthält. Die Herkunft derselben wird weiter unten erörtert werden. Die Chromosomen der zweipoligen Spindel haben sich bereits gespalten und die Chromosomentochterplatten sind auseinandergewichen. Es konnte in der Folge stets konstatiert werden, dass der Monaster von dem Stadium der beginnen-

den Chromosomenspaltung an hinter der Spindel der Schwesterzelle sehr erheblich zurückbleibt. Er zeigt sich noch unverändert, während in der anderen Zelle sich eine Furche vorbereitet, später durchschneidet und in Fig. 27 längst vollendet ist. Wie lange dieser stationäre Zustand dauern kann, zeigt sich in Fig. 28. Wir werden die vier Blastomeren mit ruhenden Kernen als Enkelzellen der einen Blastomere des Zweizellenstadiums ansehen müssen. Der Monaster hat sich darnach seit der ersten normalen Teilung des Eies erhalten, und es hat erst jetzt den Anschein, als ob die Chromosomen zu Bläschen würden.

Bei solchen monocentrischen Strahlungen in Blastomeren finden wir nun zuweilen wie bei denjenigen der ungeteilten Eier anormale Teilungen, deren Folge wiederum die Ausbildung inäqualer Spindeln ist. Es ist hier eine auffallende Übereinstimmung der Entwickelung von Monastern im ungeteilten Ei und in der Tochterzelle wahrzunehmen. Fig. 29 entspricht Fig. 24 und ebenso kann Fig. 30 mit Fig. 25 verglichen werden, abgesehen davon, dass bei letzterer erst die Äquatorialplatte, dort aber schon die Tochterplatten gebildet sind. Einen bemerkenswerten Fall haben wir in Fig. 31. Mit grosser Wahrscheinlichkeit ist die grosse, centrale Sphäre der Blastomere die ursprüngliche Monasterstrahlung, die sehr viel kleinere dagegen die durch anormale Teilung entstandene zweite Sphäre. Die Chromosomen, deutlich stäbchenförmig, sind ausschliesslich einseitig gebunden.

Gerade solche Figuren, wie die zuletzt besprochene, weisen darauf hin, dass zwischen diesen anormalen und den typischen Teilungen der Centren ein prinzipieller Unterschied bestehen muss. Wenn das Zentrum einer Sphäre sich typischerweise teilt, so entstehen zwei von Grund aus neu angelegte Strahlungen. Worin läge nun bei unseren Abnormitäten der Grund, dass die eine Strahlung so gross, die andere jedoch oft so klein ist?

Weiter oben wurde eine inäquale Teilung des Centrosomas als Erklärungsmöglichkeit angegeben. Eine andere Erklärung, von äqualer Centrosomenteilung ausgehend, wurde angedeutet und soll hier noch näher ausgeführt werden.

Das Centrosoma des Monasters teilt sich, während die von ihm erregte Strahlung noch in voller Entfaltung und Intensität besteht. Wir können somit, wenn wir den Monaster nur in Rücksicht darauf und nicht in seiner gegenüber der Figur der anderen Blastomere verspäteten Entwickelung betrachten, auch hier von einer Frühteilung

des Monastercentrosomas sprechen. Typischerweise würden nach der Teilung des Monasterzentrums zwei neue Strahlungen entstehen unter Vernichtung des alten Systems. Hier aber wäre es denkbar, dass das eine Tochterzentrum, welches aus der Frühteilung hervorgeht, die noch kräftig entwickelte Mutterstrahlung übernimmt, indem es als deren Centrosoma weiter funktioniert. Dies wird um so eher eintreten müssen, je stärker die mütterliche Strahlung noch entwickelt ist, wie es ja für unsere Frühteilungen gerade charakteristisch ist. Das andere Tochterzentrum würde dagegen aus der Sphäre herausgedrängt werden. Es kann dabei an die Ausführungen *Rhumblers* (1896, 1903) gedacht werden, wonach Einlagerungen der Sphäre (wie Dotterkörnchen etc.) nach der Peripherie der Strahlung gedrängt werden. Sobald das Centrosoma an den Rand der Monasterstrahlung gelangt ist, wird es wie unter normalen Verhältnissen als Zentrum einer neu sich bildenden Strahlung dienen.

Nach dieser Annahme erklären sich einige Eigentümlichkeiten der besprochenen Figuren, sowohl in den ungeteilten, als in den geteilten Eiern.

1. Der Grössenunterschied der Sphären des Doppelpols wird sogleich verständlich, da die neu entstandene Strahlung der alten Strahlung an Entwickelungszeit bedeutend nachsteht. Jedoch ist nicht ausser Acht zu lassen, dass diese Differenz möglicherweise verringert oder ganz aufgehoben werden kann, indem die jüngere Sphäre die ältere in ihrem Wachstum einzuholen imstande wäre. Darnach lassen sich Doppelpole mit gleichgrossen Komponenten (Fig. 12, 14) erklären, wobei jedoch noch auf die sub 4 gegebene Ausführung verwiesen sei.

2. Da die ältere Sphäre des Doppelpols der jüngeren von vornherein an Ausdehnung und Dauer der Wirksamkeit überlegen ist, erklärt es sich, weshalb die Chromosomenverteilung sehr oft zu ungunsten der letzteren ausfällt.

3 Die inäqualen Mitosen in ungeteilten Eiern stehen zeitlich nur wenig hinter den Spindeln der normalen Eier zurück. Dies erklärt sich nach der hier vertretenen Auffassung dadurch, dass die Entwickelung der Spindel durch die bei dem einen Pol eintretende Frühteilung in ihrem weiteren Verlauf nur eine unbedeutende Verzögerung erleidet. Denn die eine Sphäre des Doppelpols ist die zu Beginn der Entwickelung typischerweise angelegte, also den Sphären der normalen Eier gleichwertig.

In den meisten Fällen der inäqualen tricentrischen Figuren

(Fig. 11, 20, 21) ist ferner die grössere Sphäre des Doppelpols gleichgross wie die demselben gegenüberstehende normale Strahlung. Auch in dieser Tatsache liegt ein Hinweis darauf, dass diese beiden Sphären, zwischen denen sich auch stets die Hauptspindel mit der Mehrzahl der Chromosomen ausbildet, der Entstehung und dem Alter nach einander gleichwertig sind.

4. Es bleibt nach der hier vertretenen Auffassung nicht ausgeschlossen, dass auch bei einer Frühteilung zwei völlig neue Strahlungen entstehen können. Ein in dieser Beziehung klarer Fall scheint mir in Fig. 13 gegeben zu sein. Nach der geringen Grösse der Sphären des Doppelpols zu vermuten, trat die Frühteilung sehr spät ein. Dann läge die Ursache für die gleichweite Ausbildung beider Strahlungen darin, dass die mütterliche Sphäre schon in Rückbildung begriffen war und vor den beiden sich neu und intensiv ausbildenden Systemen zurücktreten musste.

Den entgegengesetzten Fall, welcher jedoch zum gleichen Resultat, zur Entstehung zweier gleichwertiger Sphären führte, haben wir in Fig. 15. Hier ist wohl denkbar, dass die Frühteilung so früh eintrat, dass sich die zwei Polstrahlungen zu entwickeln begannen, bevor die mütterliche Sphäre zu kräftigerer Ausbildung gelangt war. Die beiden neu entstehenden Strahlungen konnten auch hier das alte System vernichten.

Über die Ursachen, welche zur Frühteilung führen, kann hier nur ein negatives Ergebnis mitgeteilt werden. Es könnte daran gedacht werden, dass durch das Schütteln, welchem die Eier nach der Befruchtung unterworfen werden, eine abnorme Centrosomenteilung herbeigeführt werde, ähnlich wie durch Schütteln die Teilung eines Centrosomas unterdrückt werden kann. Da aber Frühteilungen nicht nur in ungeteilten Eiern, sondern auch in Zwei- oder Dreizellenstadien vorkommen, ist ein solcher Einfluss, nachdem schon ca. 110 Minuten seit dem Schütteln verstrichen sind, kaum mehr anzunehmen.

Ziegler (1898) führt die von ihm beobachteten Frühteilungen auf ein vorzeitiges Auseinanderweichen schon paarig vorhandener Centrosomen zurück. Eine solche Erklärung wird nicht überall anwendbar sein, da diese Teilungen oft schon frühe, vor der Äquatorialplattenbildung, auftreten, i. e. zu einer Zeit, da die Centrosomen typischerweise noch ungeteilt sind.

Es sei zum Schluss betont, dass alle diese Fälle gegenüber den typischen in sehr geringer Zahl vorkommen, wobei überdies noch

eine ganz besondere Neigung des in Rede stehenden Materials zu solchen Abnormitäten vorhanden gewesen zu sein scheint.

IV. Die Entwickelung der tetracentrischen Figuren.

In den weitaus meisten Fällen gelangen beide Spermakerne — es handelt sich hier nur um disperme Eier — zum Eikern und verschmelzen mit ihm. Die vier von den beiden Spermacentren herstammenden Sphären ordnen sich in einer Ebene um den Furchungskern an. Die entstehende Figur ist ein ebener Tetraster, dessen Sphären alle durch Chromosomen verbunden sind.

Die ersten Stadien unterscheiden sich in Borax-Karminpräparaten nicht von denjenigen der Triasterentwickelung. Über die Centrosomen — hierin müssten sich diese Stadien der Tetraster von denjenigen der Triaster unterscheiden — konnte nichts festgestellt werden. Fig. 32 lässt die zukünftige vierpolige Entwickelung an der Zahl der Sphären erkennen. Der Kern ist vierlappig; die Sphären sitzen den Lappen in der schon bei den Triastern erwähnten Weise auf. (Vergl. *O.* u. *R. Hertwig*, 1887; Taf. I, Fig. 6.) Die nun folgenden Veränderungen entsprechen den normalen Verhältnissen. Der Kern löst sich auf. Die Chromosomen werden zwischen die Pole verteilt, wobei Ei- und Spermachromosomen wahllos gemischt zu werden scheinen. Am einfachsten ist die Figur der vier Pole, wenn dieselben nur durch vier in den Seiten eines Quadrates liegende Spindeln verbunden sind. Das Resultat ist ein Simultanvierer, dessen vier Zellen gleichmässig zueinander gelagert sind.

Sehr häufig finden sich Tetraster mit einer, seltener mit zwei Diagonalspindeln.

Figuren der ersten Art werden von *O.* u. *R. Hertwig* (1887, Taf. III, Fig. 3) an Eiern beobachtet, welche während der Vorbereitung zur Teilung mit Chinin behandelt worden waren. Dabei stellten die genannten Autoren fest, dass diese Tetraster nicht quadratische, sondern rhombische Gestalt haben, wobei die Diagonalspindel in der kürzeren Diagonale liegt. Zwei Pole sind an je drei, die beiden anderen aber an je zwei Spindeln beteiligt, weshalb durchschnittlich diese weniger Chromosomen erhalten werden als jene.

Die hier beigegebene Tabelle gibt die Verteilung der Chromosomen in einer Anzahl von Tetrastern aus Schnittserien, welche mit Eisenhämatoxylin nach *Heidenhain* gefärbt waren, wo also eine genauere Feststellung der Chromosomenzahl möglich war.

Die Spaltung der Chromosomen hat stattgefunden und die Tochterplatten sind auseinandergewichen. Die Fälle 1—5 beziehen sich auf Tetraster mit, 6—9 auf solche ohne Diagonalspindel. Die Pole dieser Diagonale sind mit a und c, die beiden anderen mit b und d bezeichnet (vergl. Fig. 33).

Mit Diagonal-spindel	Pol a	Pol b	Pol c	Pol d	Chromosomenzahl der Pole a und c (Diagonalspindel-pole)	Chromosomenzahl der Pole b und d (an der Diag.-Sp. nicht beteiligt)	Totale Chromosomen-zahl
Nr. 1	36	26	32	14	68	40	108
„ 2	30	24	27	27	57	51	108
„ 3	30	22	27	28	57	50	107
„ 4	30	29	25	23	55	52	107
„ 5	34	30	25	19	59	49	108
Ohne Diagonal-spindel							
Nr. 6	29	24	23	31			107
„ 6	34	27	20	26			107
„ 7	29	27	27	24			107
„ 8	32	29	22	26			109

Die Summe der Chromosomen wird, da die Spaltung schon stattgefunden hat, in allen Fällen 108 ($=6\times 18$) sein. Doch sind zuweilen zwei dicht übereinanderliegende Elemente nicht zu unterscheiden oder nicht selten wird auch ein Chromosoma durch den Schnitt des Mikrotommessers entzwei geschnitten. Im ersten Falle wird man nur 107, im zweiten dagegen 109 Elemente zählen.

In der Tabelle ist die Summe der Chromosomenzahlen der Pole a und c, welche die Diagonalspindel bilden, falls eine solche vorhanden ist, der Summe der beiden anderen Pole b und d gegenübergestellt. Es zeigt sich dabei, dass die Existenz einer Diagonalspindel in Übereinstimmung zu dem, was weiter oben gesagt wurde, auf die Verteilung der Chromosomen von Einfluss ist. Die Pole der Diagonalspindel erhalten durchschnittlich mehr Chromosomen als die beiden anderen.

Dies harmoniert weiter mit den Beobachtungen an den vierzelligen Furchungsstadien. Ich habe in meinem Material hauptsächlich zwei Typen gefunden. Bei dem einen sind die Kernbläschen aller vier Blastomeren ungefähr gleich gross. Bei dem anderen sind jedoch

nur die einander diagonal gegenüberliegenden einander annähernd gleich. Zweifellos können wir diese beiden Typen der Hauptsache nach auf Tetraster ohne oder mit Diagonalspindel beziehen.

Eine weit weniger häufige Form ist der Tetraster mit zwei diagonalen Spindeln (Fig. 34). In jeder der vier Seitenspindeln befindet sich eine Äquatorialplatte, deren Chromosomen im Begriff sind, sich zu spalten. Im Zentrum des Spindelvierecks ist eine fünfte Gruppe, deren Spalthälften nach den verschiedenen Polen hin orientiert sind. Wir dürfen wohl aus der Richtung derselben einen Schluss auf den Pol ziehen, welchem sie zugehören. Von dieser Voraussetzung ausgehend, lässt sich vermuten, dass von den vier im Zentrum liegenden Chromosomenpaaren eines der (in der Figur) vertikal und drei der horizontal stehenden Diagonalspindel angehören. Hervorzuheben ist jedoch, dass alle vier Elemente genau in der Ebene liegen, welche durch die Pole des Tetrasters bestimmt wird. Dies deutet darauf hin, dass eine Durchkreuzung zweier Spindeln möglich ist, womit auch die Anlage der achromatischen Struktur der Spindeln, soweit sie im Borax-Karminpräparat scharf wahrnehmbar ist, in Einklang steht. Ein Vergleich der Tetraster mit einer und mit zwei Diagonalspindeln im Äquatorialplattenstadium zeigt, dass die für die Tetraster mit einer diagonalen Spindel charakteristische, rhombische Figur bei den zweidiagonalen Fällen fehlt. Statt des Rhombus bildet, wie es auch bei den einfachen, vierpoligen Figuren ohne Diagonalspindel nach den Furchungsbildern erwartet werden darf, das Quadrat die Grundform.

Dieses Verhalten kann mit den Anschauungen, welche *M. Boveri* (1903) über die Mechanik der Mitose geäussert hat, unschwer in Übereinstimmung gebracht werden. *M. Boveri* nimmt zwei Momente an: Einerseits sollen die Sphären das Bestreben haben, bis auf gewisse Entfernung, ihre „Gleichgewichtslage", auseinander zu weichen. Andererseits besteht zwischen den Sphären und den Chromosomen eine bestimmte Bindung, deren Einfluss nach Auflösung des Kerns in der Bildung der „Spindel" zu erblicken ist und ein Auseinanderweichen der Strahlungen bis zur Gleichgewichtslage verhindert. Darnach ist anzunehmen, dass in Tetrastern mit einer diagonalen Spindel eben diese Verknüpfung es ist, welche diese beiden Pole einander näher bringt als die beiden anderen.

Fig. 33 zeigt, dass die Stellung der Sphären, wie sie durch eine diagonale Spindel begründet wurde, auch nach der Spaltung der Chromosomen erhalten bleiben kann. Man beobachtet ferner Simultan-

vierer, deren Blastomeren eine rhombische Stellung einnehmen (Fig. 54), indem sich zwei Zellen einander genähert und die beiden anderen nach aussen gedrängt haben. Zudem zeigen die einander nahestehenden Diagonalzellen grössere Kerne, was auf eine Chromosomenverteilung, welche für den Tetraster mit einer diagonalen Spindel typisch ist, hinweist. Darnach kann nicht bezweifelt werden, dass die rhombische Stellung der Sphären noch in der Stellung der Blastomeren zur Wirkung kommt. Bei einem gewöhnlichen Simultanvierer finden wir dagegen eine gleichmässige, quadratische Stellung der Zellen und in denselben vier ungefähr gleichgrosse Kernbläschen.

Nach der Annahme von *M. Boveri* (1903) wird die Koppelung der Sphären durch die Chromosomen, die zwischen ihnen eingeschaltet sind, vermittelt. Auf Grund der erwähnten Beobachtungen wird man jedoch zu der Annahme gedrängt, dass hier auch andere, nicht mit Chromosomen verknüpfte Spindelfasern eine mehr oder minder starke Bindung herstellen können. Insbesondere wird man dazu neigen, auch der während der Anaphase zwischen den Chromosomentochterplatten sichtbaren Struktur eine gewisse bindende Eigenschaft zuzuerkennen, welche nach der Spaltung der Chromosomen die Sphären hindert, eine Gleichgewichtslage, die naturgemäss zu einer quadratischen Gesamtanordnung führen müsste, einzunehmen.

Von der geschilderten regelmässigen Entwickelung können Abweichungen dadurch zustande kommen, dass nicht alle vier Pole durch Chromosomen verbunden sind, sondern eine Sphäre nur nach einer Seite hin eine Spindel bildet oder zuweilen ganz isoliert bleibt.

Derartige Figuren haben *O.* u. *R. Hertwig* (1887) an Eiern beobachtet, welche nach der Befruchtung mit Nikotin oder Chinin behandelt worden waren.

Fig. 35 und 36 sind Beispiele der ersterwähnten Modifikation: Eine Sphäre bildet nur nach einer Seite hin eine Spindel. Drei Sphären sind zu einem Triaster verbunden. Eine von ihnen ist ausserdem noch an der zweipoligen Spindel beteiligt, deren Chromatin im Begriffe steht, sich in die Äquatorialplatte einzuordnen. Aus der Menge des in derselben vorhandenen Chromatins lässt sich vermuten, dass dasselbe aus einem Spermakern hervorgegangen ist. Ein Vergleich mit anderen Figuren, die häufiger zu finden sind (Fig. 37), bestätigt dies. Hier ist der Spermakern in seiner Entwickelung weit zurück. Er hat sich noch nicht aufgelöst und ist deshalb als solcher sicher nachweisbar. Nun gibt es eine Reihe von Formen, wo der

Spermakern sich aufgelöst hat, immerhin aber in der Entwickelung hinter dem Chromatin des Triasters noch zurück ist. Es ist dadurch ein Übergang zu den Figuren 35 und 36 geschaffen, in denen das Chromatin der zweipoligen Spindel sich in annähernd gleicher Phase befindet, wie dasjenige des Triasters. Darnach wird es kaum mehr einem Zweifel unterliegen, dass die zweipolige Spindel dieser Figuren ausschliesslich die Elemente eines Spermakerns enthält, dass wir sie also als Spermakernspindeln bezeichnen können. An einem Eisenhämatoxylin-Präparat mit einer Figur, welche Fig. 37 ungefähr entspricht, liess sich die Verteilung der Chromosomen im Triaster bestimmen. Da sämtliche Elemente desselben aus dem Furchungskern hervorgegangen sind und die Spaltung in Tochterchromosomen in diesem Falle schon stattgefunden hat, beträgt die Summe derselben 72. Davon entfallen auf die Sphäre, welche ausser dem Triaster auch der Spermakernspindel angehört, 26, auf die beiden anderen Triastersphären 25 und 21 Tochterelemente. Die Verteilung wird besonders davon abhängen, in welchem Zeitpunkte der eine Pol der Spermakernspindel sich mit der Furchungsspindel zum Triaster verbindet. Dies geschieht zuweilen sehr früh, bevor sich der Furchungskern aufgelöst hat, zuweilen viel später, nach Auflösung desselben. Nur im letzteren Falle werden die beiden Sphären, die dem Furchungskern von Anfang an zugehörten, gegenüber der Strahlung der Spermakernsphäre, welche sich mit ihnen zum Triaster verbindet, im Vorteil sein.

Zuweilen sind bei diesen vierpoligen Figuren beträchtliche Unterschiede in der Grösse der beiden der Spermakernspindel zugehörigen Sphären feststellbar. Besonders deutlich können sie dort werden, wo die Entwickelung des Spermakerns beinahe ganz stehen geblieben ist (Fig. 37). Dabei sind die drei Triasterstrahlungen ungefähr gleich gross. Es erscheint fraglich, ob nur der zur Entfaltung verfügbare Raum an Protoplasma oder irgend ein gegenseitiger Einfluss der Sphären des Triasters untereinander besteht.

Die zweite Modifikation — eine der vier Sphären ist ganz isoliert — findet sich ebenfalls bei *O.* u. *R. Hertwig* (1887) und wurde später von *Th. Boveri* (1897) und *M. Boveri* (1903) genauer untersucht. Auch in dem hier vorliegenden Material wurden solche Formen (Fig. 38) ziemlich zahlreich beobachtet, wobei die Erfahrungen *M. Boveri's* bestätigt werden konnten: dass nämlich der Abstand zwischen unverbundenen Sphären grösser ist als zwischen solchen, die durch eine Äquatorialplatte verbunden sind, insofern nicht die

Menge des Protoplasmas auf die Lage der einzelnen Pole einen Einfluss ausübte.

Leider konnten frühere Stadien, die sich sicher auf Fig. 38 beziehen liessen, nicht aufgefunden werden. Doch möchte ich auf Fig. 39 hinweisen. Nach der Zahl der Sphären zu schliessen, wurde das Ei disperm befruchtet. Der eine Spermakern ist mit dem Eivorkern zum Furchungskern — der grösseren und helleren Kernblase — verschmolzen. Der andere liegt dem Furchungskern an. Um die Kerne herum sind drei Sphären gruppiert, von denen zwei der Lage nach zu schliessen dem selbständigen Spermakern zugehören. Die vierte Sphäre ist bedeutend weiter entfernt, so dass wohl eine Entwickelung im Sinne von Fig. 38 denkbar ist, indem sich ein Triaster mit allem Chromatin der beiden Kernbläschen entwickelt, während die entfernt liegende Sphäre isoliert bleibt.

Eine weitere Modifikation ist die von *Boveri* als Doppelspindel-Typus bezeichnete Form. Es bilden sich von Anfang an zwei getrennte Spindeln aus. Die eine entsteht wie eine normale Furchungsspindel unter Vereinigung des Eivorkerns mit einem Spermakern. In der anderen dagegen sind nur die Elemente eines Spermakerns enthalten. Fig. 40 stellt ein Stadium in Metaphase mit Tochterplatten dar. Die Zählung ergab für die Tochterplatten der Spindel links 36, für diejenigen der Spindel rechts 18 Elemente. Wir müssen darnach erstere als Furchungsspindel, letztere als Spermakernspindel ansehen. Die Phase beider Spindeln ist annähernd dieselbe.

In Fig. 41 dagegen, welche ein jüngeres Stadium aus dieser Entwickelung darstellt, bestätigt sich wiederum die schon von anderer Seite (*M. Boveri*, 1903) gemachte Erfahrung, dass das Chromatin des selbständigen Spermakerns während der Anaphase gegenüber demjenigen der Furchungskernspindel häufig im Rückstand ist..

M. Boveri (1903) hat hervorgehoben — was auch hier zu sehen ist —, dass in den Eiern des Doppelspindeltypus die unverbundenen Paare der Sphären stets beträchtlich weiter voneinander entfernt sind, wie die verbundenen. Bei Fig. 41 verändert sich die Sache etwas, indem hier die beiden chromosomenhaltigen Spindeln auf der einen Seite durch eine achrome, fibrilläre Struktur verbunden sind. Die zwei auf diese Weise verknüpften Sphären zeigen einen geringeren Abstand voneinander als die vollständig isolierten, wobei bemerkt werden möge, dass die Grössen der Strahlungen, welche bei der Bewertung des Abstandes der Sphärencentren ebenfalls berücksichtigt werden muss, einander entsprechend gleich sind.

Es scheint somit hier die Vermutung begründet, dass auch eine achrome Spindel den Abstand zweier Sphären beeinflussen kann, dadurch dass sie zwischen denselben eine Art Koppelung herstellt, welche das Auseinanderweichen hemmt.

V. Über die gegenseitige Stellung mehrerer Sphären in einer Protoplasmamasse.

Es war schon öfters im Laufe dieser Untersuchung die Rede von Abstossung und Bindung, welche zwischen den einzelnen Sphären zu bestehen scheint. Nach *M. Boveri* (1903) stellen sich dieselben in eine Gleichgewichtslage ein. Dieses Bestreben muss in Verbindung mit der Anpassung an den verfügbaren Platz zu einer regelmässigen Konstellation der Pole führen, welche um so mannigfaltiger sein wird, je grösser die Zahl der Pole ist.

Es werden bei einer zweipoligen Spindel die beiden Sphären sich der Protoplasmamasse dann am besten angepasst haben, wenn die Spindelachse in einem Durchmesser des Kreises der karyokinetischen Ebene liegt, und beide Pole vom Zentrum des Kreises gleichen Abstand haben. Wenn die Sphären ungleich gross sind (Fig. 24 und 31), nimmt die grössere Sphäre eine centralere Stellung ein, während die kleinere gegen die Peripherie verschoben ist. Wenn wir einer Sphäre, vielleicht auch erst von einer gewissen Grösse im Verhältnis zum Protoplasma an, das Bestreben zuerkennen, sich möglichst im Zentrum der karyokinetischen Ebene aufzustellen, so wird nach dem Erwähnten diese Eigenschaft je nach der Grösse der Strahlung verschieden wirksam sein.

Ähnliches lehren auch Beobachtungen an Triastern. Die Pole einer äqualen dreipoligen Figur haben annähernd gleichen Abstand von der Peripherie. Sind die Strahlungen aber verschieden gross (Fig. 11 und 21), so zeigt sich wiederum die Überlegenheit der grösseren Sphären, deren Spindel einem Durchmesser des Kreises näher steht, als die Spindeln, an welchen die kleine Sphäre beteiligt ist. Meistens ist in den inäqualen Triastern e i n e Spindel besonders stark ausgebildet, so dass wir hier trotz der drei Sphären noch von einer gewissen Zweipoligkeit sprechen dürfen, welche sich nun eben in der Stellung des Triasters im Protoplasma dokumentiert. Es bilden die inäqualen Triaster gewissermassen einen Übergang von den zweipoligen zu den typischen dreipoligen Figuren.

Bei mehrpoligen Figuren, deren Sphären nicht alle untereinander verbunden sind, bestätigen sich die Angaben von *Th.* u. *M. Boveri.*

Diejenigen Sphären, die keine Verbindung zwischen sich haben, stehen in grösserem Abstand voneinander als die verbundenen.

Bei einem typischen Triaster bilden die drei chromosomenhaltigen Spindeln ein gleichseitiges Dreieck (vergl. Fig. 4). Besteht jedoch die tricentrische Figur nur aus zwei chromosomenhaltigen Spindeln (Fig. 9), so ist das Dreieck nicht gleichseitig, sondern nur gleichschenklig. Dies kann als Folge der dynamischen Verhältnisse angesehen werden. Dieselben sind in den beiden Spindeln mit Chromosomen gleich, indem hier die Sphären durch die Chromosomen verkoppelt werden und dadurch der Abstossungstendenz der Strahlungen entgegengewirkt wird. Auf der dritten Seite aber fehlt jede Bindung. Die Sphären weichen deshalb hier auf eine grössere Entfernung auseinander.

Wenn neben verbundenen auch ganz isolierte Sphären vorhanden sind, so zeigt sich, so weit die Fälle reichen, immer eine Gesetzmässigkeit in der Stellung, die sich auch auf die isolierten Strahlungen erstreckt. Eine regellose Stellung isolierter Sphären gegenüber den verbundenen ist, sobald die Strahlungen eine kräftige Ausbildung erreicht haben, nicht zu finden.

Als Beispiele seien hier zunächst die Figuren 11 und 38 mit einer isolierten Sphäre genannt. Dieselbe liegt in gleicher Entfernung von den beiden ihr zunächst benachbarten Sphären der chromosomenhaltigen Figur. Wir können auch dies als die unter den gegebenen Bedingungen notwendige Gleichgewichtsstellung bezeichnen.

Um zwei isolierte Sphären handelt es sich in Fig. 43. Wir sehen hier, wie bei den vorhergehenden Fällen mit einer isolierten Sphäre, an der deutlichen Symmetrie der gesamten Sphärenkonstellation, dass auch die isolierten Sphären eine bestimmte Stellung einnehmen müssen. Verfügbare Protoplasmamasse, die Stellung der benachbarten Sphären des Triasters und die Beeinflussung der isolierten Sphären untereinander werden hier als Faktoren gewirkt haben.

Fig. 42 unterscheidet sich von der besprochenen Figur dadurch, dass die Sphären, welche dort isoliert waren, hier durch deutliche achrome Spindeln mit dem Tetraster verbunden sind. Dazu kommt noch, dass der Tetraster hier einen bedeutend grösseren Raum einnimmt, indem seine Sphären nach der Spaltung der Chromosomen auseinandergewichen sind. Fig. 44 gibt uns die Sphärenstellung für den Fall, dass die beiden Sphären, die in den anderen Figuren voneinander isoliert waren, durch Chromatin verkoppelt sind. Aber auch hier haben beide von dem zunächst stehenden Pol des Tetrasters

gleichen Abstand. Ein weiterer, beobachteter Fall ist hier nicht abgebildet. Er unterscheidet sich von Fig. 44 nur darin, dass zwischen der zweipoligen Spindel und der benachbarten Sphäre des Tetrasters ebenfalls eine Verbindung durch Chromosomen besteht. Auf diese Weise wird die zweipolige Spindel von Fig. 44 zu einem Triaster und die ganze Figur des Eies stellt eine Kombination eines Tetrasters mit einem Triaster dar.

Diese Reihe von sechspoligen Figuren scheint mir zu zeigen, dass die Konstellation der Sphären auch dann einer Gesetzmässigkeit unterliegt, wenn zwischen denselben keine Spindelbildungen bestehen.

Alle die hier angeführten Tatsachen sind geeignet, die Annahme einer Gleichgewichtsstellung der Sphären, wie sie *M. Boveri* wahrscheinlich gemacht hat, weiter zu stützen. Wenn wir allerdings die verschiedenen Zuchten untereinander vergleichen — denn die hier behandelten Fälle stammen sämtlich aus einer Neapler Zucht —, so scheint eine gewisse Variabilität vorhanden zu sein. Besonders möchte ich auf die Unterschiede zwischen dem Neapler und dem Triester Material hinweisen. Bei dem letzteren ist der Zusammenhang der Sphären untereinander und mit den Kernen viel weniger fest, so dass die regelmässigen drei- und vierpoligen Figuren, wie sie im Neapler Material beinahe typisch gefunden werden, viel seltener sind.

VI. Die Furchung der tri- und tetracentrischen Figuren.

A. Tricentrische Eier.

1. Wenn die drei Sphären sämtlich mittelst Chromosomen verbunden waren, i. e. sich ein typischer Triaster ausgebildet hatte, entstehen durch simultane Dreiteilung drei annähernd gleichgrosse Blastomeren, deren jede ein grösseres oder kleineres Kernbläschen enthält, entsprechend der oben erörterten Chromosomenverteilung (Fig. 6, 7 und 8).

2. Wenn die drei Sphären nur zu zwei Spindeln mit einem gemeinsamen Pol verbunden waren (vergl. Fig. 9), so scheint sich die Aussicht für das Zustandekommen eines Simultandreiers stark zu vermindern. In dem hier untersuchten Material trat niemals zwischen den beiden unverbundenen oder nur durch eine achrome Spindel verbundenen Sphären eine Teilung auf. Vielmehr entstanden nur zwei Blastomeren (Fig. 45 und 46) von ungleicher

Grösse, von denen die grössere zwei, die kleinere nur ein Kernbläschen enthält. Die Furche bildete sich somit nur zwischen den durch Chromosomen verbundenen Strahlungen.

Die beiden Figuren differieren hinsichtlich der Kerngrösse' und zwar in einem solchen Masse, dass schwerlich ein gleiches Ausgangsstadium mit gleichen Chromatinmengen anzunehmen ist, zumal die beiden Furchungsstadien sich ungefähr in der gleichen Phase befinden. Da unter den tricentrischen Eiern mit zwei chromosomenhaltigen Spindeln nicht nur disperm, sondern auch monosperm befruchtete waren (Fig. 9; Fig. 21), so dürfte anzunehmen sein, dass der Keim der Fig. 45 auf ein dispermes, der von Fig. 46 auf ein monospermes Ei zurückzuführen ist.

3. Wenn nur zwei Sphären durch Chromosomen verbunden sind, scheint ebenfalls nur e i n e Furche zustande zu kommen, wie aus Fig. 47 u. 48 hervorgeht.

Die dritte Sphäre gerät dabei in eine der beiden Blastomeren.

In Fig. 48 ist die Furche scharf und deutlich. In Fig. 47 hat sie zwar ganz durchgeschnitten, geht jedoch auf der rechten Seite, wo die isolierte Sphäre sich befindet, in einen strukturlosen, hyalinen Raum über, eine Beobachtung, die sich in vielen Fällen wiederholen lässt, wo die furchende Kraft zur Trennung der Zelleibes offenbar kaum mehr ausreichte. Stets schneidet die Furche an demjenigen Eirand ein, welcher der chromosomenhaltigen Spindel näher liegt. Man wird sich hier die furchende Kraft am intensivsten denken müssen. Auffallend ist der in Fig. 47 und 48 zu beobachtende gebogene Verlauf der Furche. Man darf vielleicht die Ursache darin vermuten, dass hier die isolierte Sphäre an der Furchungsbildung einen wenn auch geringen Anteil genommen hat, indem sie das Vordringen der Furche, welche sich zwischen den Polen der Furchungsspindel vom linken Eirand aus bildete, unterstützte. Natürlich musste dieselbe dadurch von ihrem geradlinigen Verlauf abgelenkt werden, da die Furche stets senkrecht zur Verbindungslinie der sie erzeugenden zwei Sphären verläuft. Vielleicht hat auch in Fig. 49, wo ausser der Furchungsspindel ein in der Entwickelung stehen gebliebener Spermakern im Ei vorhanden war, ein ähnlicher Einfluss stattgefunden, jedoch ohne den Erfolg einer vollständigen Durchschnürung, obgleich die Sphären des Spermakerns an Aktivität nichts eingebüsst haben, was daraus hervorgeht, dass sich die eine derselben weitergeteilt hat. In anderen Fällen mit isoliertem Spermakern trat, obgleich die Verhältnisse anscheinend ähnlich wie in Fig. 49

waren, eine solche Ablenkung nicht ein, sondern die Furche endete gerade im Protoplasma, dicht vor dem Spermakern, so dass derselbe hier nur die Rolle eines Hindernisses gespielt zu haben scheint. Oder die Furche drang in der ursprünglichen, geraden Richtung nahe an den Sphären des Spermakerns vorbei vor und schnürte durch. Hier konnten dieselben also ebenfalls keinen Einfluss ausgeübt haben. Da Furchen, denen das Durchschneiden nicht gelang, in der Folge sehr stark zurückgebildet werden, ist es an Hand des hier vorliegenden konservierten Materials schwer, die Rolle, welche die isolierten Sphären in den besprochenen Fällen gespielt haben, genau zu ermessen.

Es sei hier noch an Beobachtungen erinnert, welche *Teichmann* (1903) gemacht hat, und die ihn zu dem Schlusse führten, dass die Aussichten für den Erfolg einer Durchschnürung um so grösser sind, je grösser die Entfernung ist, welche im Verlauf des Prozesses zwischen die beiden an der Furchenbildung beteiligten Sphären gelegt werden kann. Damit scheinen mir die hier mitgeteilten Beobachtungen vereinbar, und es erklärt sich dadurch vielleicht, wenn man als ein zweites Moment auch die Anfangsentfernung der isolierten Sphären voneinander berücksichtigt, weshalb der Furchungsprozess in den hier erwähnten Fällen so verschiedenen Erfolg gehabt hat. Ferner scheint Fig. 50 günstig für diese Annahme zu sprechen. Auch hier war neben der Furchungsspindel ein Spermakern im Ei vorhanden, welcher sich, wie in Fig. 49, nicht zu einer Spindel entwickelte. Wie dort lief jedoch die Entwickelung seiner Sphären weiter, so dass wir in dem Stadium, welches in der Figur dargestellt ist, zwei Sphärenpaare vorfinden. Es ist jedoch sehr wahrscheinlich, dass zur Zeit der Furchenbildung statt der Sphärenpaare nur einfache Strahlungen vorhanden waren. Die Furche, welche zwischen den Polen der Furchungsspindel, wie in Fig. 49, von links her vordrang, hat nun in dem vorliegenden Fall keine Ablenkung erfahren, sondern sie ging zwischen den Strahlungen des Spermakerns in der Weise durch, dass auf die eine Seite der Spermakern mit der einen, auf die andere Seite aber die andere Sphäre zu liegen kam. Es kann hier kaum bezweifelt werden, dass diese Sphären furchenbildend gewirkt haben. Dafür spricht der Ansatz zu einer Einschnürung am rechten Eirand, welcher nur von den ihm benachbarten Sphären des Spermakerns, nicht aber von den viel zu weit entfernten Sphären der Furchungsspindel herrühren kann.

Über das weitere Schicksal des in die eine Blastomere verlagerten Spermakerns ist zu erwähnen, dass sich derselbe nicht selten an das

Kernbläschen der Zelle anlegt, so dass aus dem ganzen wahrscheinlich eine vierpolige Figur entstehen wird. Dasselbe kommt auch bei Eiern mit einer drei- oder mehrpoligen Figur und einem isolierten Spermakern vor.

4. Hier möge noch eine Gruppe von Figuren angeschlossen werden, deren Vorgeschichte unklar geblieben ist. Es handelt sich um den schon oben erwähnten, in Fig. 26, 27 und 28 dargestellten Typus. Stets enthält die eine Blastomere einen sich lange erhaltenden Monaster, meistens mit ca. 18 Chromosomen. In der anderen Zelle ist eine normal sich entwickelnde Spindel mit, wie in einem Falle (Fig. 26) festgestellt werden konnte, 36 Chromosomen. Leider fehlen frühere Stadien vollständig, so dass über die Bildung der Furche nichts beobachtet werden konnte, obgleich Figuren in der Art der abgebildeten nicht allzu selten vorkommen.

Eine besondere Form bietet Fig. 51. Zwei Zellen dieses Simultandreiers enthalten einen Monaster, die dritte eine zweipolige Spindel. Vermutlich bildete sich ursprünglich ein gewöhnlicher Triaster aus, aus welchem ein Simultandreier hervorging. Statt dass sich aber in allen drei Blastomeren zweipolige Spindeln entwickelten, unterblieb in zweien die Teilung der Sphäre, was zur Bildung der Monaster führen musste.

Dieselbe Erklärung wäre möglicherweise auch für die anderen der hier in Betracht kommenden Fälle vom Typus der Fig. 26 verwendbar, jedoch nur dann, wenn die Chromosomenzahl des Monasters 36 beträgt.

In den zahlreicheren Fällen scheint jedoch der Monaster nur 18 bis 20 Chromosomen zu besitzen, wobei die Schwankungen in den Zählungsergebnissen auf die geringe Sicherheit zurückgeführt werden mögen, mit der solche Feststellungen in Boraxkarmin-Totalpräparaten möglich sind. Auch in einem Eisenhämatoxylin-Präparat konnte in einem solchen Falle die Zahl 18 annähernd genau festgestellt werden. Dies weist darauf hin, dass der Monaster aus einem Spermakern hervorgegangen ist. Wir können darnach im ungeteilten Ei eine zweipolige Furchungsspindel und einen zum Monaster sich entwickelnden Spermakern annehmen. Fig. 52 gibt derartige Verhältnisse. Über die Bildung der Furche selbst aber konnte nichts festgestellt werden.

Eine andere Vermutung lässt sich aus Fig. 53 entnehmen, welche ein Echinus-Ei aus dem in Triest konservierten Material darstellt. In demselben befindet sich zwischen zwei Sphären ein der Auflösung entgegengehender Kern. Ausserdem ist der einen Sphäre ein zweiter

Kern angelagert. Nach der Zahl der Sphären zu schliessen, ist das Ei monosperm befruchtet, und es ist jedes der beiden Kernbläschen ein Vorkern mit 18 Chromosomen. Ein weiterer Fall desselben Materials zeigte ein fortgeschritteneres Stadium mit einer sich bildenden Äquatorialplatte zwischen den Sphären. Das anlagernde Kernbläschen aber hatte sich nicht aufgelöst. Wahrscheinlich wird später zwischen den beiden Polen eine Furche durchschneiden, wie dies von *Boveri* (1890) und *Teichmann* (1902) an ähnlichen Figuren beobachtet wurde, welche in Eiern auftraten, die mit Sperma befruchtet wurden, welches mit Kalilauge behandelt worden war. Der Spermakern gelangt damit unaufgelöst in eine der beiden Blastomeren. Wenn er sich dort zu Beginn der nächsten Spindelbildung auflöst, so erhält auf diese Weise die eine Blastomere 36, die andere 18 Chromosomen. Wenn dann ferner die Sphäre, welche 18 Elemente erhalten hat, ungeteilt bleibt, während die andere eine zweipolige Spindel mit 36 Chromosomen liefert, können die hier besprochenen Figuren entstehen. Für diese Annahme ist noch geltend zu machen, dass die zweizelligen Stadien wie Fig. 26, welcher ja eine in Bezug auf die Sphären völlig normale Furchungsspindel vorausging, die gleiche Entwickelungszeit aufweisen, wie die typischen, zweizelligen Eier gleicher Phase.

B. Tetracentrische Eier.

5. Die typischen Tetraster entwickeln sich zu den gewöhnlichen Simultanvierern. Über die den Tetrastern mit einer oder zwei diagonalen Spindeln entsprechenden Furchungsstadien (Fig. 54) sei auf das weiter oben Gesagte verwiesen.

6. Eine zweite Gruppe von Furchungsstadien schliesst sich an Fig. 35 an. Bleibende Furchen traten nur zwischen den Sphären auf, welche durch chromosomenhaltige Spindeln verbunden waren. Zwischen den beiden untereinander unverbundenen Sphären, welche in Fig. 35 vorhanden sind, konnte dagegen niemals eine Furche beobachtet werden. Das Teilungsstadium, welches auf diese Weise entsteht, besteht aus drei Blastomeren; zwei davon enthalten nur e i n e n Kern, die dritte grössere aber besitzt deren zwei, meistens von verschiedener Grösse.

Weiter sind hier die Furchungsstadien anzuführen, welche sich von Fig. 38 ableiten lassen. Trotzdem vier Centren vorhanden sind, konnte niemals simultane Vierteilung festgestellt werden. Eine Abgrenzung der isolierten Sphäre kam niemals zustande. Fig. 55 gibt uns ein hier in Betracht kommendes Furchungsbild. Wir sehen, dass

sich die isolierte Sphäre von Fig. 38 geteilt hat. Es ist ein Sphärenpaar vorhanden, dessen beide Komponenten noch durch eine fibrilläre Struktur verbunden sind. Nicht selten ist dasselbe breitgedrückt, was wohl dem Bestreben der Furche, weiter vorzudringen, zugeschrieben werden muss. In Fig. 56 haben wir ein Folgestadium zu Fig. 55 vor uns. An Stelle der drei ruhenden Kerne finden sich drei Spindeln. Die aus der isolierten Sphäre hervorgegangenen zwei Tochtersphären sind auseinandergewichen und haben offenbar die von rechts her einschneidende Furche veranlasst, von der es unentschieden bleiben mag, ob sie zu einer dauernden Durchtrennung des Protoplasmas führen würde.

7. Die Furchung der Eier des Doppelspindeltypus erfolgte in den hier beobachteten Fällen stets so, dass nur e i n e Furche auftrat, welche senkrecht zu den beiden Spindeln verlief. So entstehen zwei Blastomeren mit je einem grösseren und einem kleineren Kernbläschen.

Diese Beobachtungen stehen in Übereinstimmung zu den Angaben *Boveris* (1897, 1905, 1907). Es scheint hier, wie in anderen Fällen, wo die Zellen zwei Kerne enthalten, vorzukommen, dass dieselben sich bis zum Beginn der nächsten Spindelbildung einander so weit nähern, dass eine einheitliche vierpolige Figur entsteht. Die Entwickelung derselben wurde jedoch nicht weiter verfolgt.

Im allgemeinen werden wir diese an tri- und tetracentrischen Eiern festgestellten Tatsachen als eine Bestätigung der Erfahrungen *M. Boveris* (1903) ansehen können und die Rolle des Chromatins bei der Zellteilung als eine regulatorische deuten, indem die Chromosomen ein vorzeitiges Auseinanderweichen der durch sie verkoppelten Sphären verhindern und die Sphären in eine bestimmte Anfangsentfernung bringen.

Doch weisen die vereinzelten Fälle, in denen Furchen zwischen unverbundenen Sphären durchgeschnitten haben, auch auf die Anschauung *Teichmanns* hin, nach welcher, wie weiter oben schon bemerkt wurde, die Aussichten für eine erfolgreiche Furchung von der Stellung der Sphären und von der Entfernung abhängt, welche sich im Verlauf der Furchung zwischen dieselben legt.

Für die Bedeutung, die das Chromatin bei der Furchung spielt, sind noch einige Fälle von Interesse, welche zeigen, dass die Anwesenheit von Chromosomen allein noch keine Gewähr für die Teilung des Plasmas zu geben vermag, sondern dass die M e n g e des vorhandenen Chromatins eine gewisse Rolle spielt. In Fig. 57 und 58

sind zwei Eier abgebildet, welche beide auf tetracentrische Figuren bezogen werden müssen. Einer der vier Pole hat jedoch nur wenige Chromosomen erhalten, während die anderen drei die Hauptmasse des Chromatins ungefähr gleichmässig zugeteilt erhielten. Die benachteiligte Sphäre muss darnach mindestens mit einer der zwei benachbarten durch eine Spindel mit wenigen Chromosomen verbunden gewesen sein. Dabei kann uns Fig. 58 einen Anhaltspunkt für die Zahl dieser Chromosomen geben, welche wohl auch für Fig. 57 angenommen werden darf. Die Spindelbildung hat an dem für uns in Betracht fallenden Pol schon wieder begonnen und die sich bildende Äquatorialplatte lässt 4—5 Chromosomen erkennen. Ebensoviel müssen natürlich auch dem entsprechenden Tetrasterpol zugekommen sein. Das eigentümliche ist nun, dass in beiden Eiern zwischen diesem bei der Chromosomenverteilung benachteiligten Pole und seinen Nachbarn keine Furche auftrat, wohl aber zwischen den drei Polen, welche viel Chromatin erhielten. Da sämtliche Sphären in ihrer Ausbildung und Entwickelung gleich weit vorgeschritten sind, so werden wir diese Verschiedenheit in der Furchung wohl kaum auf eine geringe Wirksamkeit der einen Sphäre zurückführen können. Wir werden, wenn auch diese zwei Fälle nicht mehr als einen Wahrscheinlichkeitsschluss zulassen, doch annehmen dürfen, dass ein Grund für das Ausbleiben der Furche zwischen der chromatinarmen Sphäre und den anderen gerade in der besonderen Armut dieser Spindeln an Chromatin zu suchen ist.

Was die Wirkungsweise der Sphären anlangt, so können wir unsere Beobachtungen wohl am ehesten mit der Auffassung *Wilsons* (1902) in Einklang bringen, nämlich „that the asters (or rather the centrosomes at their foci) whether associated with chromatin or not, must be regarded in some manner as centers of the activity, that produces cell-division, but that this activity is less effective in the absence of the chromatin“. Doch ist hinzuzufügen, dass — in Übereinstimmung mit den Beobachtungen *Boveris* (1897) — zwischen unverbundenen Sphären niemals selbständige Furchen auftraten. Nur insofern waren isolierte Strahlungen zuweilen an der Furchung beteiligt, als sie die Einschnürungen zwischen Sphären von chromosomenhaltigen Spindeln bei günstiger Sphären-Anordnung ergänzen konnten. Diese Deutung scheint sich mir mit den Anschauungen, welche *Teichmann* (1903) entwickelt hat, zu vertragen, indem die Auffassung der Sphären als Centren einer Plasmaansammlung und -verdichtung oder nach *Wilson* als „configuration most effective in the

constriction and division of the cell" (1902) durch die erörterte Funktion des Chromatins nicht beeinträchtigt wird.

Hinsichtlich einer von *Morgan* (1900) ausgesprochenen Ansicht möchte ich hier an Fig. 45 und 46 erinnern. Es erscheint darnach zweifelhaft, ob der Schluss: „the position of the chromatin in the cytoplasm is the factor that determines the division of the egg", wie ihn *Morgan* aus seinen Versuchen zieht, gültig sein kann. Wir wären wohl gezwungen, bei den genannten Fällen seinen Satz anzuwenden, dass, ,,when the chromosomes form a single, new nucleus the division of the protoplasm is suppressed, or is imperfect. When they form two groups the division may follow." (Vergl. Fig. 9 und 21 mit den Furchungsbildern Fig. 45 und 46.) Mit den Beobachtungen, welche in diesen Fällen gemacht werden konnten, scheint mir diese Auffassung *Morgans* nicht vereinbar.

VII. Über dynamische Kernteilungstheorien.

1888 (pag. 183, Anm.) hat *Boveri* die dreipoligen Mitosen als Beweismittel gegen die Theorien verwertet, welche die mitotischen Erscheinungen mit Hilfe elektrischer Vorgänge zu erklären suchen.

Eingehende Studien über die Ähnlichkeit zwischen magnetischen Kraftliniensystemen und Zellteilungsfiguren hat *Rhumbler* (1903) veröffentlicht, die ihn gleichfalls zu dem Resultat führten, dass cytokinetische Spindeln auf magnetische, bezw. elektrische Kräfte im Zelleib nicht zurückgeführt werden können. Aus einem Vergleich zwischen den Kräften in magnetischen Kraftlinienspindeln und denjenigen, welche nach *Rhumblers* Anschauung in den Astrosphären wirken, ergab sich für ihn folgendes Resultat: Der mechanische Grund der Übereinstimmung von magnetischen Kraftlinienspindeln mit Kernteilungsspindeln liegt darin, dass bei den in Vergleich gestellten Trajektoriensystemen die Trajektorien in Längsspannung begriffen sind, und dass senkrecht gegen die Trajektorien pressende Kräfte wirken, wobei als Trajektorien nach *Roux* die Übertragungsrichtungen *κατ' ἐξοχὴν* einer Kraft von Teil zu Teil in einem Körper bezeichnet werden (vergl. *Rhumbler* 1903, S. 499). *Rhumbler*, welcher auf dem Boden der Wabentheorie von *Bütschli* steht, nimmt dabei an, dass die in den Trajektorien wirkenden Kräfte von den radial von der Sphäre aus strahlig verlaufenden Plasma-Wabenreihen geliefert werden, dadurch dass dieselben sich durch Abgabe von Flüssigkeit (Euchylema) zu verkürzen streben. Die senkrecht zu den Trajektorien anpressenden Kräfte dagegen werden von den zwischen jenen Waben-

reihen liegenden Interradialwaben, welche Flüssigkeit aufnehmen, ausgeübt.

M. Hartog (1905) und *A. Gallardo* (1906) haben seither neue Beiträge zu gunsten der magneto-elektrischen Theorien der Zell- und Kernteilung veröffentlicht. *Hartog* denkt sich das Protoplasma aus verschiedenen Substanzen zusammengesetzt, welche gegenüber der die Teilung bewirkenden „mitokinetic force" ungleiche Permeabilität besitzen. Die permeable Substanz wird bei der Mitose in Fäden angeordnet (segregated) und zwar längs der Kraftlinien. Diese Substanzfäden, „material chains of force" genannt, unterscheiden sich ihren Eigenschaften nach von den nur geometrisch gedachten Kraftlinien besonders durch das Vermögen, zu anastomosieren und sich zu kreuzen.

Hartog suchte seine Ansicht dadurch zu stützen, dass er experimentell Übereinstimmungen zwischen Mitosen und magnet-elektrischen Vorgängen aufsuchte. Es gelang ihm, eine dreipolige Kraftlinienfigur herzustellen, indem er einem positiven und einem negativen Magnetpol einen neutralen Eisenkern zugesellte. Dabei bilden sich drei Spindeln. Es ist aber Gewicht darauf zu legen, dass *Hartog* einen gleichseitigen Triaster, wie er in Seeigeleiern typischerweise vorkommt, auf diesem Wege nicht herstellen konnte.

Eine weitere Schwierigkeit dürfte hier noch zu erwähnen sein. Die Bewegung der Chromosomen gegen die Pole stellt sich nach *Hartog* folgendermassen dar: „The chromosomes are permeable to mitokinetic force, and consequently susceptible to its induction. The result of this is that two adjacent segments will be the seats of like charges and repel one another: any slight movement that brings the two sister segments so that they are respectively nearer opposite poles, will tend to separate them by the effects of this induction, and the segments will then recede from one another" (pag. 564).

Wie ich aus diesen Angaben glaube entnehmen zu können, werden nach *Hartog* die nebeneinanderliegenden Spalthälften (adjacent segments) eines Chromosoms, d. h. die Tochterchromosomen durch Induktion mit dem gleichen Potential geladen. Es wäre jedoch wohl anzunehmen, dass jede der beiden Spalthälften von dem zunächst liegenden Pol am stärksten induziert wird, somit das diesem Pol entgegengesetzte Potential erhält. Darnach müssten, weil der eine Pol einer normalen Spindel positiv, der andere negativ zu denken wäre, die beiden noch aneinanderliegenden Tochterchromosomen entgegengesetztes Potential erhalten, folglich sich anziehen und nicht ab-

stossen. Es erscheint nach dieser Überlegung ein Auseinanderrücken der Tochterelemente auf dem von *Hartog* angegebenen Wege kaum denkbar.

Für die Tetraster ohne diagonale Spindeln wäre die *Hartog*sche Erklärung befriedigend. Sobald jedoch eine oder zwei diagonale Spindeln auftreten, begegnen uns dieselben Schwierigkeiten, wie bei den typischen Triastern, indem die diagonalen Spindeln Verbindungen zwischen zwei gleichnamigen Polen sein müssten, entgegen den Gesetzen polar differenzierter Kräfte.

In anderer Weise hat *Gallardo* eine dynamische Erklärung der Kern- und Zellteilung versucht. Nachdem er in früheren Schriften (1896 und 1902) eine dem Standpunkt von *Hartog* verwandte Stellung eingenommen hatte, indem er den Polen entgegengesetztes Potential zuschrieb, vertritt er jetzt (1906) die Ansicht, dass auch das Chromatin ein Potential besitzen könne: „L'adoption, pour la chromatine, d'un potentiel de signe contraire à celui du cytoplasma (i. e. in diesem Fall der Sphäre) rend plus aisée l'interprétation de la division cellulaire.“ In der Tat dürfte einer solchen Erklärung der Triaster, Tetraster und Polyaster zunächst nichts im Wege stehen. Wir sind jedoch genötigt, wie dies auch *Gallardo* ausführt, von vornherein für achrome Spindeln eine Ausnahme zu machen. „Dans quelques cas où l'on observe des fuseaux achromatiques sans chromosomes, il faudra admettre que les deux centrosomes sont de nom contraire.“

Ist schon die Annahme zweier gegensätzlicher Erklärungen für durchaus nicht gegensätzliche Tatsachen unwahrscheinlich, so sprechen deutlich jene Figuren dagegen, die sowohl chromosomenhaltige als auch achrome Spindeln in sich vereinigen (Fig. 21). Die drei Pole sind durch Spindeln verbunden, deren kürzeste, aber doch deutlich ausgebildete, keine Chromosomen enthält. Wir müssen also den beiden Polen derselben entgegengesetztes Potential zuerkennen. Zugleich sind jedoch diese beiden Sphären auch an chromosomenhaltigen Spindeln beteiligt und stehen in dieser Eigenschaft beide der dritten Sphäre des Triasters gegenüber. Es ist leicht ersichtlich, dass die daraus sich ergebenden Widersprüche durch keine der beiden Annahmen, weder diejenige *Hartogs* noch diejenige *Gallardos* aufgehoben werden.

Wenn wir, wie *Gallardo* vorschlägt, dem Chromatin und dem Centrosoma entgegengesetzte Potentiale zuschreiben, so zerfällt damit jede Spindel in zwei Halbspindeln. Abgesehen davon, dass jede

regelmässige Figur vielmehr den Eindruck einer Einheit macht, müssen wir uns hier an die Stadien vor Beginn der Äquatorialplatten-Bildung erinnern (Fig. 4). Da zeigt sich, dass, obgleich das Chromatin noch im Innern des Triasters liegt, dennoch schon drei deutliche ohne Zwischenschaltung von Chromosomen von Pol zu Pol reichende Spindelbildungen vorhanden sind. Hier ist offenbar die achromatische Spindel unabhängig von den Chromosomen.

Nach diesen Überlegungen dürfte es auch fraglich sein, ob sich aus der Stellung der Chromosomen in der Äquatorialplatte ein Schluss auf magnetische oder elektrische Kräfte ziehen lässt, wie es *R. S. Lillie* (1905, 1 u. 2) versucht hat. Die Verwendung bipolarer Kräfte scheint in der Weise, wie es die genannten Autoren (vergl. auch *Ziegler*, 1905) versuchen, eine sehr geringe Wahrscheinlichkeit für sich zu haben.

F. Reincke (1900) hat ungleichpolige mitotische Figuren gefunden, welche sich mit elektrischen Kraftliniendiagrammen auf das genaueste decken. Er beschreibt den von ihm gefundenen Fall — eine Mitose im Stadium der Äquatorialplatte aus dem Bindegewebe einer rasch wachsenden Salamanderlarve — folgendermassen: Die Polstrahlungen sind „ganz ungleich entwickelt". „Die zur grösseren Strahlung gehörige Spindelhälfte ist länger ausgezogen und läuft spitzer zu, während die zur schwächeren Strahlung gehörige Spindelhälfte breiter und kürzer gestaltet ist." Analoge Tatsachen konnten bei meinem Seeigel-Material festgestellt werden und sind wahrscheinlich, wie schon früher erörtert wurde, auf Frühteilungen von Monastern zurückführbar. Ein typisches Beispiel bietet uns Fig. 25 und zeigt, was auch *Reinke* für seinen Fall hervorhebt, dass die Äquatorialplatte dem Zentrum der kleinen Sphäre näher steht, als demjenigen der grossen. Wir dürfen wohl die Äquatorialplatte auch hier, wie in der typischen Mitose als eine Gleichgewichtsfläche auffassen, indem sich hier die Kräfte, welche wir uns auf die Mittelpunkte der Sphären lokalisiert denken können, das Gleichgewicht halten. *Reinke* nimmt nun in dem erwähnten Fall ungleich starke Kräftecentren mit entgegengesetzten Vorzeichen an. Eine solche Annahme polar differenzierter Kräfte führt uns jedoch auch hier, wie *Reinke* in der zitierten Arbeit selbst bemerkt, zu grossen Schwierigkeiten, sobald mehrpolige Figuren zu erklären sind. Fig. 20 stellt nun in der Tat einen Triaster mit sehr ungleichen Sphären dar. Kräfte mit entgegengesetzten Vorzeichen können wir somit nicht annehmen. Dagegen scheint mir, wenn wir von Zugkräften als den bei der Kernteilung wirkenden Kräften sprechen wollen, die *Rhumbler*sche Anschauung zur Erklärung am

günstigsten. Dadurch, dass, wie *Rhumbler* sich vorstellt, das Centrosoma dem umliegenden Protoplasma Flüssigkeit entzieht, entsteht um dasselbe herum ein Attraktionsmantel, bestehend aus zähflüssigem Hyaloplasma. Ferner werden besonders die radiär von Centrosoma auslaufenden Wabenradien von der Flüssigkeitsentziehung betroffen und müssen sich infolge ihres Volumenverlustes zu verkürzen streben. „Wir entnehmen hieraus das für uns wichtige Resultat, dass die von den Sphären aus als Strahlen attrahierten Wabenreihen sich wirklich in Verkürzungsspannung, d. h. in Longitudinalspannung befinden" (*Rhumbler* 1903, S. 498). „Je näher eine Wabenpartie im Allgemeinen an der Sphäre liegt, desto stärker wird sie verdichtet, desto energischer wird sie von der Sphäre attrahiert" (ibid. S. 496). Wir kommen damit zu einem Schlusse, welcher mit unsern Beobachtungen an ungleichpoligen Mitosen in Übereinstimmung stehen kann, wobei wir freilich zugeben müssen, dass wir nach dieser *Rhumbler*schen Vorstellungen über die Art, wie der Radienzug auf die Chromosomen wirkt, keine sicheren Anhalte haben. Es sind, wie *Rhumbler* nachweist, sowohl drei-, als vier- und mehrpolige Figuren möglich. Die verschiedene Grössen der Sphären lässt sich wohl unschwer auf verschieden lange Wirksamkeit des Centrosomas zurückführen.

Reinke erwähnt in seiner Arbeit Fälle mit ungleicher Verteilung der Chromosomen und bringt sie mit den inäqualen Mitosen in Verbindung. Die „Stärkedifferenz der Kräftecentren führt zu keiner regelrechten, sondern zu einer inäqualen Teilung der Chromosomen (ohne Längsspaltung), deren Zahl direkt proportional der Differenz der Kräftecentren ist." Aus meinen Beobachtungen ist ersichtlich, dass die Verschiedenheit der Kräftecentren nicht notwendigerweise zu verschiedener Chromosomenverteilung führen muss. In Fig. 30 findet sich eine inäquale Mitose, deren Chromosomen (in der Figur nicht alle eingezeichnet) sich bereits gespalten haben und nun zwei Tochterplatten bilden. Jede derselben enthält 36 Elemente. Beide Pole erhalten somit gleichviel Chromatin.

Eine ungleiche Verteilung ist dagegen für Fig. 24 wahrscheinlich und kann auch bei analogen Figuren, wie sie *Th. Boveri* (1888, Taf. III, Fig. 56, 57 u. 63) und *M. Boveri* (1903, Fig. 15) abgebildet haben, erwartet werden. Es sind nicht alle Elemente mit beiden Sphären in Berührung getreten, sondern einige nach Monasterart nur mit der einen derselben verbunden. In den zitierten Fällen sind jedoch die Sphären an Grösse nicht verschieden. Eine Ungleich-

wertigkeit der Centren ist hier unwahrscheinlich, und es wird wohl nur die zufällige Lage der Chromosomen zu den beiden Sphären darüber entscheiden, welche derselben mehr Elemente erhält.

Wenn in Fällen wie Fig. 24 und 25, welche sich durch verschieden grosse Sphären charakterisieren, die Mehrzahl der Elemente wohl zur grösseren Strahlung gelangt, so ist dies kaum aus verschiedener „Stärke" der Centren zu erklären, sondern wohl daraus, dass die kleine Sphäre nicht genug Fläche darbietet, um alle Chromosomen an sich zu binden.

Erklärung der Abbildungen.

Sämtliche Figuren wurden mit dem Abbeschen Zeichenapparat angefertigt und zwar, wo nichts besonderes bemerkt ist, mit Zeiss Apochrom. Brennweite 2 mm, num. Ap. 1,30 und Comp.-Ocular 4 bei 175 mm Tubuslänge.

Wo nichts näheres angemerkt ist, stammen die Eier von Strongylocentrotus lividus und wurden mit Boraxkarmin in toto gefärbt.

Tafel III.

Fig. 1. Dispermes Ei, zeigt die Verschmelzung beider Spermakerne mit dem Eikern. 20 Min. alt.

Fig. 2. Tricentrische Figur eines 60 Min. alten, dispermen Eies.

Fig 3 u. 4. Desgl.

Fig. 5. Dispermes Ei mit dreipoliger Figur. 70 Min. alt.

Fig. 6. Desgl. 80 Min. alt. Beginn der Einschnürung. Es entsteht ein Simultandreier.

Fig. 7. Simultandreier mit ungleichmässiger Chromosomenverteilung. 90 Min. alt.

Fig. 8. Simultandreier mit gleichmässigerer Chromosomenverteilung, 90 Min. alt.

Fig. 9. Dispermes Ei, mit drei Sphären, zwischen denen zwei chromosomenhaltige Spindeln ausgebildet sind. Links: Spindel des Spermakerns; rechts: Furchungsspindel. 80 Min. alt.

Fig. 10. Früheres Stadium zu Fig. 9. Links: Spermakern; rechts Furchungskern. 70 Min. alt.

Fig. 11. Monospermes Ei mit tricentrischer Figur. 70 Min. alt.

Fig. 12. Desgl. 80 Min. alt.

Fig. 13 u. 14. Desgl. 70 Min. alt.

Fig. 15. Tricentrische Figur aus einem monospermen, 60 Min. alten Ei.

Tafel IV.

Fig. 16. Zweizellenstadium eines monospermen Eies. 100 Min. alt. In der einen Zelle entsteht eine tricentrische Figur.

Fig. 17. Schnitt durch ein monospermes Ei mit tricentrischer Figur. Mit Eisen-Hämatoxylin gefärbt. Apochr. 2 mm, Comp.-Oc. 6. Tubusl. 175.

Fig. 18. Simultandreier. 100 Min. alt. In der einen Blastomere entsteht eine tricentrische Figur.

Fig. 19. Zweizellenstadium. 110 Min. alt. In der einen Blastomere ein Triaster in Metaphase.

Fig. 20. Zweizellenstadium. 110 Min. alt Der Triaster jedoch ungleichpolig; die Chromosomen in Äqnatorialplatte.
Fig. 21. Ei mit tricentrischer, ungleichpoliger Figur; Chromosomen in Spaltung, nur auf zwei Spindeln verteilt. 70 Min. alt.
Fig. 22. Ei mit Monaster. Einige Chromosomen in Spaltung. 110 Min. alt.
Fig. 23. Monaster. 120 Min. alt. In dem nicht radiärstrukturierten Bezirk entstehen zwei neue Strahlungen. Die alte Strahlung um diesen Bezirk herum ist noch eben zu sehen. Chromatin in vier grossen Blasen.
Fig. 24. Ei mit ungleichpoligem Diaster. 70 Min. alt.
Fig. 25. Ungleichpoliger Diaster aus einem 70 Min. alten Ei.
Fig. 26. Zweizelliges Stadium, in der einen Zelle ein Monaster mit ca. 18 Chromosomen. 100 Min. alt.
Fig. 27. Dreizelliges Stadium, in der einen Blastomere ein Monaster. 110 Min. alt.

Tafel V.

Fig. 28. Späteres Stadium zu Fig. 27. 120 Min. alt.
Fig. 29. Zweizelliges Stadimn. In der einen Blastomere eine ungleichpolige Spindel. Die innerhalb der grossen Sphäre gezeichneten drei Chromosomen liegen in höherem Niveau als diejenigen der Äquatorialplatte. Sie sind, sowie noch ein viertes, nur einseitig gebunden. 120 Min. alt.
Fig. 30. Dreizelliges Stadium. In einer Zelle eine ungleichpolige Spindel in Metaphase, jede Tochterplatte mit 36 Chromosomen. 130 Min. alt.
Fig. 31. Desgl. Aber Chromosomen nur an die grosse (Monaster-) Sphäre gebunden. 120 Min. alt.
Fig. 32. Junge, tetracentrische Figur aus einem dispermen Ei. 50 Min. alt.
Fig. 33. Tetraster mit einer Diagonalspindel aus einem dispermen, 70 Min. altem Ei.
Fig. 34. Tetraster mit zwei Diagonalspindeln aus einem dispermen, 70 Min. altem Ei. Chromosomen in Spaltung.
Fig. 35. Dispermes Ei mit tetracentrischer Figur. Das Chromatin des einen Spermakerns gesondert in einer Spindel. 70 Min. alt.
Fig. 36. Desgl. 60 Min. alt.
Fig. 37. Desgl. 70 Min. alt.
Fig. 38. Dispermes Ei mit vier Sphären; eine davon isoliert. 60 Min. alt.
Fig. 39. Dispermes Ei mit vier Sphären, zwei Kernen: dem Furchungskern und und einem Spermakern. 70 Min. alt.

Tafel VI.

Fig. 40. Dispermes Ei. Doppelspindel-Typus. 80 Min. alt.
Fig. 41. Desgl. 70 Min. alt.
Fig. 42, 43 und 44. Eier mit mehrpoliger Figur. 70 Min. alt.
Fig. 45. Zweizellenstadium, entsprechend Figur 9. 100 Min. alt.
Fig. 46. Zweizellenstadium, entsprechend Figur 21. 90 Min. alt.
Fig. 47. Zweizellenstadium, aus einem monospermen, tricentrischen Ei hervorgegangen. 100 Min. alt.
Fig. 48. Zweizellenstadium, ähnlich Figur 47. 90 Min. alt.

Tafel VII.

Fig. 49. Furchungsstadium eines dispermen Eies mit einem selbständig gebliebenen Spermakern. 90 Min. alt.

Fig. 50. Desgl. 100 Min. alt.

Fig. 51. Dreizelliges Stadium In zwei Zellen Monaster. 110 Min. alt.

Fig. 52. Ei mit einer Spindel und einem Monaster. 70 Min. alt.

Fig. 53. Figur aus einem Ei von Echinus microtuberculatus. 45 Min. alt.

Fig. 54. Simultanvierer, entsprechend einem Tetraster mit Diagonalspindel 90 Min. alt.

Fig. 55. Furchungsstadium, entsprechend Figur 38. 90 Min. alt.

Eig. 56. Desgl. späteres Stadium. 120 Min. alt.

Fig. 57. Furchungsstadium eines Tetrasters mit sehr ungleicher Chromosomenverteilung. 90 Min. alt.

Fig. 58. Desgl. 100 Min. alt.

Literatur.

M. Boveri, 1903: Über Mitosen bei einseitiger Chromosomenbindung. Jen. Zeitschr. f. Nat.-Wiss. Bd. XXXVII.

Th. Boveri, 1888: Zellenstudien II. Jena.

— 1890: Zellenstudien III. Jena.

— 1897: Zur Physiologie der Kern- und Zellteilung. Sitz.-Ber. phys. med. Ges. Würzburg.

— 1900: Zellenstudien IV. Jena.

— 1902: Über mehrpolige Mitosen als Mittel zur Analyse des Zellkerns. Verh. der phys. med. Ges. Würzburg. N. F. Bd. XXXV.

— 1905: Zellenstudien V. Jena.

— 1907: Zellenstudien VI. Jena.

A. Gallardo, 1896: Essai d'interprétation des figures karyokinétiques. Anales del Museo Nacional de Buenos Aires, T. V.

— 1902: Interprétacion dinámica de la división celular. Buenos Aires.

— 1906: L'interprétation bipolaire de la division karyokinétique. Anal. Mus. Nacional de Buenos Aires, T. XIII. (Ser. 3a T. VI.)

M. Hartog, 1905: The dual force of the dividing cell. I. The achromatic spindle figure illustrated by magnetic chains of force. Proceedings of the Royal Society. B. Vol. 76.

O. u. R. Hertwig, 1887: Über den Befruchtungs- und Teilungsvorgang des tierischen Eies unter dem Einfluss äusserer Agentien. Jena.

R. S. Lillie 1905[1]: On the conditions determining the disposition of the chromatic filaments and chromosomes in mitosis. Biolog. Bull. Vol. VIII. Nr. 3.

— 1905[2]: The physiology of cell-division. I. Experiments on the conditions determining the distribution of chromatic matter in mitosis. Americ. Journal of Physiology. Vol. XV. Nr. 1.

T. H. Morgan, 1895: A study of a variation in cleavage Archiv f. Entw.-Mech., Bd. II.

— 1900: Further studies on the action of saltsolutions and of other agents on the eggs of Arbacia. Arch. f. Entw.-Mech., Bd. X.

F. Reinke, 1900: Zum Beweis der trajektoriellen Natur der Plasmastrahlungen. Ein Beitrag zur Mechanik der Mitose. Arch. f. Entw.-Mech., Bd. IX.

L. Rhumbler, 1896: Versuch einer mechanischen Erklärung der indirekten Zell- und Kernteilung. I. Teil: Die Cytokinese. Arch. f. Entw.-Mech. Bd. III.

L. Rumbler, 1903: Mechanische Erklärung der Ähnlichkeit zwischen magnetischen Kraftliniensystemen und Zellteilungsfiguren. Arch. f. Entw.-Mech., Bd. XVI.

E. Teichmann, 1902: Über Furchung befruchteter Seeigeleier ohne Beteiligung des Spermakerns. Jen. Zeitschr. f. Nat.-Wiss, Bd. XXXVII.

— 1903: Über die Beziehungen zwischen Astrosphären und Furchen. Experimentelle Untersuchungen am Seeigelei. Arch. f. Entw.-Mech., Bd. XVI.

E. B. Wilson, 1902: Experimental studies of cytology. III. Arch. f. Entw.-Mech., Bd. XIII.

H. E. Ziegler, 1895: Untersuchungen über Zellteilung. Verh. d. d. zool. Ges. 1895.

— 1898: Experimentelle Studien über die Zellteilung. II. Furchung ohne Chromosomen. Arch. f. Entw.-Mech., Bd. VI.

Verhandlungen
der
Physikalisch-Medizinischen Gesellschaft zu Würzburg.

Preis pro Band im Umfang von ca. 25 Druckbogen M. 14.—.

Neue Folge. Band XXXVII.

Funaoka, E., Über die Zuckungsform verschiedener Froschmuskeln. Mit 1 Tafel. (Sep.-Ausg. M. —.80.)

Weygandt, W., Weitere Beiträge zur Lehre vom Cretinismus. Mit 2 Tafeln und 16 Textabbildungen. (Sep.-Ausg. M. 3.—.)

Grünbaum, D., Vergleichende Untersuchungen über die molekulare Konzentration des mütterlichen und fötalen Blutes und des Fruchtwassers unter Berücksichtigung der chemischen Zusammensetzung des Fruchtwassers. Von der med. Fakultät zu Würzburg preisgekrönte Arbeit. (Sep.-Ausg. M. 3.—).

Kraus, Gr., Anemometrisches vom Krainberg bei Gambach. Mit 4 Tafeln. — Schlussworte zu Fehrs „Tempe". (Aus der Pflanzenwelt Unterfrankens IV.) (Sep.-Ausg. M. 2.—.)

Goldschmidt, M., Die Flora des Rhöngebirges IV. (Sep.-Ausg. M. 1.—.)

Förster, A., Kritische Besprechung der Ansichten über die Entstehung von Doppelbildungen. Von der hohen med. Fakultät zu Würzburg preisgekrönte Arbeit. (Sep.-Ausg. M. 1.50.)

Schultze, O., Weiteres zur Entwickelung der peripheren Nerven mit Berücksichtigung der Regenerationsfähigkeit nach Nervenverletzungen. Mit 10 Abbildungen. (Sep.-Ausg. M. 1.80.)

v. Rindfleisch, E., Scirrhus ventriculi diffusus. Mit 1 lith. Tafel. (Sep.-Ausg. M. 1.—.)

Kanngiesser, Fr., Über Alter und Dickenwachstum von Würzburger Wellenkalkpflanzen. Aus der Pflanzenwelt Unterfrankens V. (Sep.-Ausg. M. 1.20.)

Hofmann, F. E., Meteorologische Verhältnisse und medizinische Statistik der Stadt Würzburg für die Jahre 1903 und 1904. (Sep.-Ausg. M. 2.50.)

Neue Folge. Band XXXVIII.

Inagaki, C., Zur Kenntnis der Eiweisskrystallisation. (Sep.-Ausg. M. 1.—.)

Steinberger, Leo, Zur medizinischen Statistik der Stadt Würzburg für die Jahre 1871—1902. (Sep.-Ausg. 2.—.)

Baum, S., Der Venenpuls. (Sep.-Ausg. M. 1.50.)

Kraus, Gr., Über den Nanismus unserer Wellenkalkpflanzen. (Sep.-Ausg. M. 1.50.)

Goldschmidt, M., Die Flora des Rhöngebirges V. (Sep.-Ausg. M. —.80.)

Hessler, A., Klimatologie Würzburgs in ihrer Entwickelung. (Sep.-Ausg. M. 2.80.)

Kraus, Gr., Vicia Orobus DC. und ihre Heterotrichie. (Sep.-Ausg. M. 1.—.)

Lehmann, K. B., Gedächtnisrede auf Adam Josef Kunkel. (Sep.-Ausg. M.—80.)

Stöhr, Ph., Gedächtnisrede auf Albert von Koelliker. (Sep.-Ausg. M. 1.—.)

Kraus, G., Die Sesleria-Halde. (Sep.-Ausg. M. 1.—.)

Treutlein, A., Über chronische Oxalsäurevergiftung an Hühnern und deren Beziehung zur Ätiologie der Beriberi. (Sep.-Ausg. M. 2.—.)

Contzen, Fr., Die Anatomie einiger Gramineenwurzeln des Würzburger Wellenkalkes. (Sep.-Ausg. M. 2.40.)

Neue Folge. Band XXXIX begann mit:

Schmitthenner, E., Über histologische Vorgänge bei Okulationen und Kopulationen. (Sep.-Ausg. M. —.60.)

Kraus, G., Gynaeceum oder Gynoeceum? und anderes Sprachliche. (Sep.-Ausg. M. —.60.)

Schmincke, A., Die Regeneration der quergestreiften Muskelfasern bei den Wirbeltieren. Eine vergleichende pathologisch-anatomische Studie. 1. Ichthyopsiden. Mit 2 lithogr. Tafeln. (Sep.-Ausg. M. 3.50.)

Lüdke, H., Zur Kenntnis der Komplemente. (Sep.-Ausg. M. 2.40.)

Manchot, W., Über Sauerstoffaktivierung. (Sep.-Ausg. M. —.80.)

Sobotta, J., Die Richtungsteilungen des Säugetiereies, speziell über die Zahl der Richtungskörper. (Sep.-Ausg. M. —.80.)

Goldschmidt, M., Die Flora des Rhöngebirges VI. (Sep.-Ausg. M. 1.20.)

Zeitschrift für Laryngologie, Rhinologie und ihre Grenzgebiete

unter ständiger Mitarbeit der Herren

Hofrat O. Chiari-Wien, Prof. Friedrich-Kiel, Prof. Gerber-Königsberg, Prof. Gluck-Berlin, Dr. Goris Brüssel, Sanitätsrat Graeffner-Berlin, Privatdozent Gutzmann-Berlin, Privatdozent Hajek-Wien, Professor Herxheimer-Wiesbaden, Prof. P. Heymann-Berlin, Dr. Richard Hoffmann-Dresden, Dr. Imhofer-Prag Prof. Jurasz-Heidelberg, Prof. Kan-Leiden, Dr. Katz-Kaiserslautern, Dr. Kronenberg-Solingen, Geh. Med.-Rat Kuhnt-Bonn, Prof. Lindt-Bern, Dr. Luc-Paris, Dr. Emil Mayer-New York, Dr. Jörgen Möller-Kopenhagen, Prof. Neumayer-München, Prof. von Noorden-Wien, Primararzt Dr. L. Polyak-Budapest, Prof. Seifert-Würzburg, Primararzt von Sokolowski-Warschau, Prof. Starck-Karlsruhe, Dr. von Stein-Moskau.

Herausgegeben von **Dr. Felix Blumenfeld** (Wiesbaden).

6 Hefte pro Band im Umfange von 30—35 Bg., **Preis Mk. 24.—.**

Druck der Kgl. Universitätsdruckerei von H. Stürtz in Würzburg.

Fig. 1. Fisch

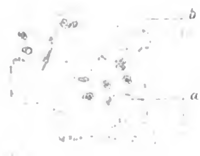


Fig. 3. Fisch



Fig. 5. Frosch



Die Regeneration der quergestreiften Muskelfaser
von Dr Alex Schmincke

Fig. 9 Frosch



Fig. 10. Frosch

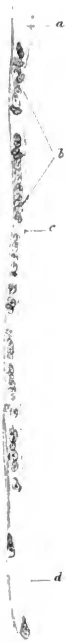


Fig. 12. Frosch



Fig. 7.

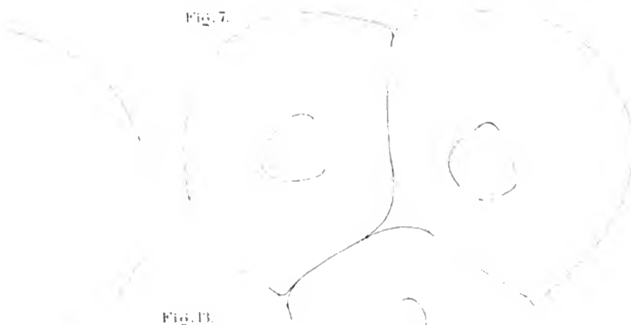


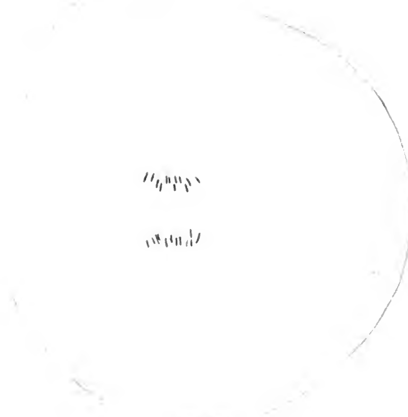
Fig. 13.



Fig. 15.



Fig. 14.



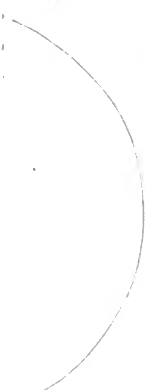




Fig. 27.

Fig. 25.

Fig. 26.

Fig. 24.

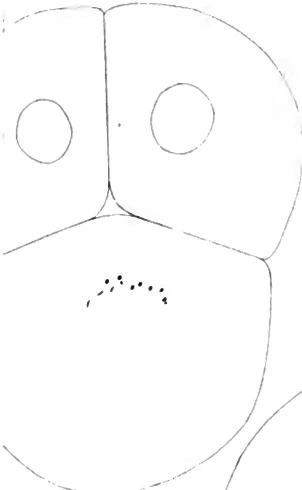
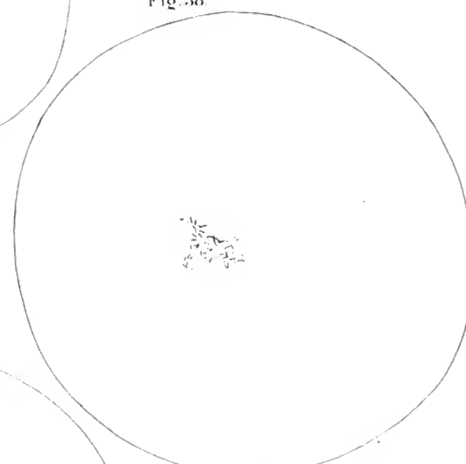


Fig. 34.





Fig. 38.



. 39.

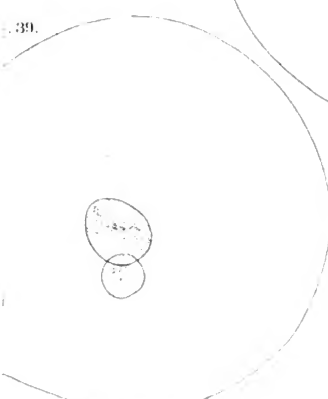
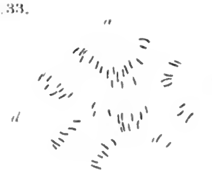


Fig. 33.



Lith. Anstalt Druckerei ... in Würzburg

Fig. 43.

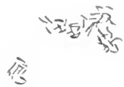


Fig. 47.

Fig. 48.



Fig. 58.

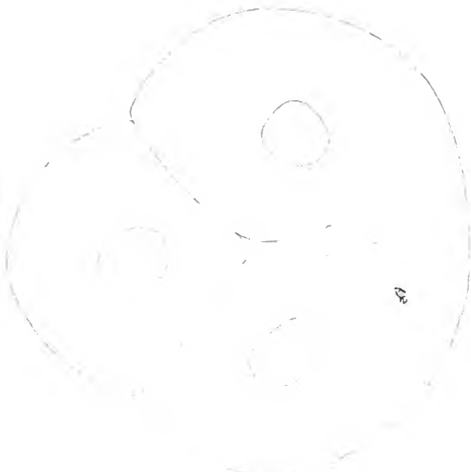


Fig. 59.



Fig. 57.



Kgl. Univ.-Druckerei v. H. Stürtz, Würzburg

Date Due